

**Aus der Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik
Tübingen**

Abteilung Innere Medizin II

Ärztlicher Direktor: Professor Dr. Lothar Kanz

**Effektivität von Mycophenolat und Mycophenolatmofetil
bei Systemsklerose - Eine retrospektive Analyse**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Claude Cyrille Evouna**

aus

Libreville, Gabun

2014

Dekan:

Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter:

Professor Dr. I. Koetter

2. Berichterstatter:

Professor Dr. B. Hellmich

Gewidmet an den, der da spricht:

<<Denn so hat Gott die Welt geliebt, dass er seinen eingeborenen Sohn gab, damit jeder der an ihn glaubt, nicht verloren geht, sondern ewiges Leben hat.

Dies aber ist das ewige Leben, dass sie dich, den allein wahren Gott, und den du gesandt hast, Jesus Christus, erkennen>>

Widmung

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	1
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	3
1. Systemsklerose	5
1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiopathogenese	5
1.2. Autoimmunserologie.....	6
1.3. Klassifikation	7
1.3.1. Sonderformen	9
1.4. Klinik.....	11
1.4.1. Haut	12
1.4.2. Lunge.....	14
1.4.3. Gastrointestinal-Trakt.....	14
1.4.4. Niere	15
1.4.5. Herz	16
1.4.6. Muskuloskelettale Manifestationen	16
1.5. Diagnostik.....	17
1.5.1. Kapillarmikroskopie.....	19
1.5.2. Rodnan Skin Score	20
1.5.3. Organmanifestationen.....	21
1.5.4. Lunge.....	22
1.5.4.1. Lungenfunktion	22
1.5.4.2. CT -Thorax	23
1.5.4.3. <i>Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage (BAL)</i>	25
1.5.5. Bariumbreischluck und Ösophagoduodenoskopie (ÖGD)	26
1.5.6. Histologie und Immunhistologie	26
1.6. Therapie	27
1.6.1. Allgemein	27
1.6.2. Mycophenolat.....	28
1.6.3. Cyclophosphamid	30
1.6.4. Therapie der Folgeerkrankungen.....	31
1.6.4.1. Raynaud Phänomen und digitale Ulzera	31
1.6.4.2. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)	31
1.6.4.3. Interstitielle Lungenerkrankung.....	31
1.6.4.4. Kardiale Komplikationen.....	32
1.6.4.5. Renale Komplikationen.....	32
1.6.4.6. Myositis und Arthritis.....	32
1.6.4.7. Intestinale Störungen und Reflux.....	33
1.6.5. Stammzelltransplantation.....	33
1.6.6. Weitere Therapieoptionen.....	33

INHALTSVERZEICHNIS

1.6.7.	Nicht medikamentöse Therapie	34
1.7.	Ziele dieser Arbeit.....	34
2.	Material und Methodik.....	35
2.1.	Patientenauswahl	35
2.2.	Verlaufsparemeter	35
2.3.	Statistik.....	37
3.	Ergebnisse.....	37
3.1.	Patienten	37
3.1.1.	Vorthherapie	38
3.1.2.	Autoantikörper.....	38
3.1.3.	Organmanifestationen.....	39
3.2.	Therapien	40
3.2.1.	Therapie bei Ineffektivität.....	41
3.2.2.	Verträglichkeit	41
3.3.	Verlauf unter MMF/MS Therapie	42
3.3.1.	mRSS	42
3.3.2.	FVC.....	48
3.3.3.	DLCO/VA	54
4.	Diskussion	60
5.	Zusammenfassung	69
6.	Literaturverzeichnis.....	72
7.	Danksagung.....	77

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACA: Anti-Centromer Antikörper

ACEI: Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

ACR: American College of Rheumatology

AM: Arzneimittel

ANA: Antinukleäre Antikörper

ANCA: Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper

ARA: American Rheumatism Association

BAL: Bronchoalveoläre Lavage

BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit

CK: Creatinkinase

CMV: Zytomegalie Virus

CREST: Calcinosis, Raynaud, Oesophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasie

CRP: C-reaktives Protein

CT: Computertomographie

CYC: Cyclophosphamid

dcSSc: Diffuse kutane systemische Sklerose

DLCO/VA: Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid, auf das Alveolarvolumen bezogen

DNA: Desoxyribonucleinsäure

DU: Digitale Ulzeration

EBM: Evidenz basierte Medizin

ED: Erstdiagnose

EMS: Eosinophilie Myalgie Syndrom

EULAR: European League Against Rheumatism

EUSTAR: EULAR Scleroderma Trials Research Group

FVC: Forcierte Vitalkapazität

GIT: Gastrointestinal Trakt

GFR: Glomeruläre Filtrationsrate

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

GvHD: Graft versus Host Disease
HE: Hämatoxylin-Eosin
HLA: Human Leukocyte Antigen
HRCT: High Resolution Computertomographie
i.v.: intravenous
IL: Interleukin
ILD: Intertitielle Lungenerkrankung
KI: Konfidenzintervall
LcSSc: Limitiert Kutane systemische Sklerose
LV-Funktion: Linksventrikuläre Funktion
MCP: Metacarpophalangealgelenk
MHC: Major Histocompatibility Complex
MMF: Mycophenolatmofetil
MPO-ANCA: Myeloperoxidase-ANCA
MS: Mycophenolatsodium
mRSS: modifizierte Rodnan Skin Score
MRT: Magnetresonanz Tomographie
MTX: Methotrexat
PDGF: Platelet derived growth factor
PAH: Pulmonal arterielle Hypertonie
PPI: Protonen Pumpen Inhibitoren
RA: Rheumatoide Arthritis
RF: Rheumafaktoren
SLE: Systemischer Lupus Erythematodes
SSc: Systemische Sklerose
SSc-ILD: systemic sclerosis associated interstitial lung disease
TGF- β : Transforming growth factor β
TLC: Totale Lungenkapazität
UAW: Unerwünschte Arzneimittelwirkung
UW: Unerwünschte Wirkungen
VC: Vitalkapazität

1. Systemsklerose

1.1. Definition, Epidemiologie und Ätiopathogenese

Die systemische Sklerose (SSC) ist eine zur Gruppe der Kollagenosen gehörende, seltene und überwiegend Frauen betreffende Autoimmunerkrankung. Sie manifestiert sich meist zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr (94). Das weibliche Geschlecht ist etwa viermal häufiger betroffen als das männliche. Weltweit beträgt die Inzidenz 1-2:100.000 Einwohner (94, 122, 123). Die Prävalenz liegt bei etwa 5/100.000 Einwohner (73) und weist geographische, ethnische und geschlechtsspezifische Variabilitäten auf (123). So kommt die SSC häufiger in den USA (276/Million Einwohner im Jahr 1990) und Australien (233/Million im Jahr 1999) als in Japan und Europa vor; zusätzlich beobachtet man in Europa ein Nord-Süd-Gefälle; Frankreich 158/Million im Jahr 2001 und England 88/Millionen in 2000 (33, 35, 123). Mayes et al. (35) zeigten eine signifikant höhere Prävalenz für Afroamerikaner als für weiße Amerikaner. Außerdem waren doppelt so viele an einer diffus-cutanen Form erkrankt als bei den Kaukasiern.

Die Ätiopathogenese ist komplex und immer noch nicht komplett verstanden. Chronisch entzündliche Veränderungen des Bindegewebes stellen das Hauptmerkmal der Erkrankung dar. Diese werden durch gegen das Endothel gerichtete Autoimmunreaktionen hervorgerufen, derer Auslöser noch nicht identifiziert werden konnten. Die konsekutive Produktion von Wachstumsfaktoren wie TGF β und PDGF führt über Tyrosinkinaseaktivierung einerseits zur massiven Stimulation und andererseits antiapoptischen Wirkungen auf Fibroblasten, und dadurch zur Fibrose der betroffenen Organe. Einige Autoren postulieren an dieser Stelle eine Fehlregulation des Gefäßtonus als initialen Trigger (24). Interessanterweise ließen sich bei ähnlichen sklerosierenden Krankheiten wie dem eosinophilen Myalgie Syndrom (EMS), dem Toxic Oil Syndrome, der systemischen nephrogen Sklerose und der Graft versus Host Disease (GvHD) unterschiedliche Noxen nachweisen, die den Gedanken der Polyätiologie verstärken. Insgesamt geht die systemische Sklerose mit einer hohen Mortalität einher (1, 111, 112, 120, 121, 122, 123). Diese ist zumeist auf die Folgeerkrankungen zurückzuführen; hierbei hauptsächlich verursacht durch die Lungenfibrose, die pulmonale arterielle

Systemsklerose

Hypertonie (PAH) und die renale Krise.(1, 22, 36, 37,38, 39, 94). Alle drei sowie die diffuse kutane Verlaufsform, das männliche Geschlecht, hohe Entzündungsparameter und die progrediente Sklerose sind prognostisch ungünstige Faktoren. (113, 114).

1.2. Autoimmunserologie

Die Autoimmunserologie ist in mehr als 90% der Fälle auffällig und stützt die pathogenetische Autoimmunitätstheorie. Es werden vor allem antinukleäre Antikörper (ANA) nachgewiesen, d.h. gegen Kern bzw. Kernbestandteile gerichtete Autoantikörper. Im Fall der systemischen Sklerose lassen sich mehrere ANAs differenzieren. Am spezifischsten sind gegen die Topoisomerase-1 gerichtete Anti-Scl-70-Antikörper bei der diffusen, und Anti-Centromer Antikörper bei der limitierten Form der Sklerose (67, 73). Zu nennen sind außerdem die PM-Scl-Antikörper, Anti-Nukleosomen-Antikörper, Antikörper gegen Nucleoli und Anti-RNA-Polymerase3-AK. Letztere sind mit der renalen Krise assoziiert (38).

Anti-Centromer-Antikörper haben eine Sensitivität von 32% für die systemische Sklerose. Betrachtet man spezifisch die limierte Form, dann erhöht sich die Sensitivität auf 57%. Es besteht eine Assoziation zur PAH (37). Anti-Scl-70-Antikörper ihrerseits haben eine Sensitivität von 40% für die diffuse Form und eine Spezifität von 83% für die limitierte Form (50) und sind mit der Lungenfibrose und erhöhter Mortalität assoziiert (38, 113).

Bei der Überlappung mit anderen Kollagenosen sind U1-RNP-Antikörper oft nachweisbar, die spezifisch für die Mischkollagenose oder Morbus Sharp sind. Diese und die oben genannten PM/Scl-Antikörper (vor allem die Isoformen 75 und 100) gehen mit einem erhöhten Risiko für Myositis einher (97). Antikörper gegen Nucleoli sind in wenigen Fällen auch vorhanden. Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Verteilung der Autoantikörper wurden nicht beobachtet (73).

Zusammengefasst unterstützen Autoantikörper die Diagnosestellung, sind aber nicht isoliert zu betrachten, weil sie auch unspezifisch erhöht sein können.

Systemsklerose

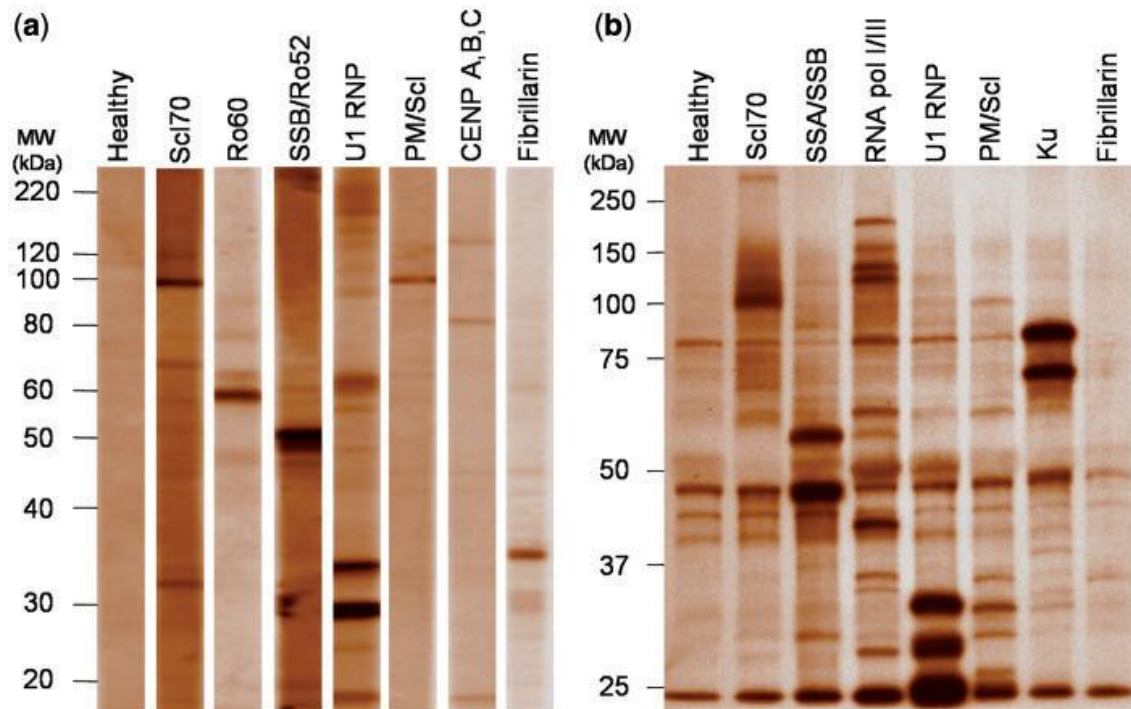


Abb. 1: ANAs in Western Blot (a) und Protein radio-Immunoprecipitation (b). Aus JT Van Praet et al. (67).

1.3. Klassifikation

Differenziert wird zwischen den systemischen und den lokalisierten Formen. Die Klassifikation richtet sich nach der klinischen Manifestationen, vor allem der Verteilung der Hautsklerose. Unterschieden wird die diffus-cutane (dcSSc) von der limitiert-cutanen (lcSSc) Form der Sklerose mit der früher gebräulichen Sonderform des CREST-Syndroms (Calcinosis, Raynaud-Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörung, Sklerodaktylie, Teleangiektasie). Die Diagnosestellung erfolgt anhand der ARA-Kriterien (86). Die symmetrische dermale Sklerose proximal der Metacarpophalangealgelenke (MCP) gilt als Hauptkriterium; Sklerodaktylie, akrale Nekrose und Narben bzw. Dellen sowie die bilaterale, basal betonte Lungenfibrose als Nebenkriterien. Mindestens das Hauptkriterium oder zwei Nebenkriterien müssen vorliegen um von systemischer Sklerose zu reden.

Hauptkriterium
-Skleroderme Hautveränderungen proximal der Fingergrundgelenke

Systemsklerose

Nebenkriterien
-Sklerodaktylie
-Digital Ulzera oder Verlust des Subkutangewebes der Fingerspitzen
-Bilaterale basale Lungenfibrose

Tab.1: ARA-Kriterien der systemischen Sklerose (86).

Mayes (74) versuchte anhand des klinischen Verlaufs, der typischen Merkmale und der Prognose, die unterschiedlichen Formen der systemischen Sklerose voneinander abzugrenzen und einzeln systematisch zu charakterisieren (siehe Tabelle 2).

Weiterhin können andere Kollagenoseformen mit sklerosetypischen Veränderungen einhergehen. Dazu gehören die Überlappungen von der systemischen Sklerose mit der Dermatomyositis, Polymyositis oder dem systemischen Lupus Erythematoses, und der Morbus Sharp, auch Mischkollagenose genannt.

Limitiert kutane systemische Sklerose (lcSSc)
-Symmetrische Hautverdickung distal der Ellbogen und Knie, sowie Beteiligung von Gesicht und Hals
-Progression der Krankheit typischerweise Monate oder Jahre nach Erstmanifestation des Raynaud Phänomens
-Spätere und weniger schwere Entwicklung von Organ-Manifestationen als bei der dcSSc
-Spätere aber häufigere Entwicklung einer pulmonal arteriellen Hypertonie (PAH)
-Assoziiert mit Anti-Centromer Antikörpern
-Relativ gute Prognose mit 10 Jahre Überleben > 70%
Diffus kutane systemische Sklerose (dcSSc)
-Proximale Hautverdickung mit Beteiligung des Stammes, der Oberarme und Oberschenkel (zusätzlich zur symmetrischen Beteiligung der distalen Extremitäten, des Gesichtes und Halses)
-Rascher Ausbruch der Krankheit nach Auftreten des Raynaud-Phänomens
-Signifikante Organbeteiligung: Lunge, Herz, Gastrointestinal Trakt und/oder Niere
-Fehlen von Anti-Centromer Antikörper (und oft Scl-70 Antikörper positiv)
-Variabler Krankheitsverlauf aber insgesamt schlechtere Prognose mit 40-60%

Systemsklerose

Überleben nach 10 Jahren
Overlap Syndrome
-Diffuse oder limitierte systemische Sklerose mit typischen Merkmalen von einer oder mehreren der anderen Kollagenosen
-Mischkollagenose: Merkmale des systemischen Lupus Erythematoses, der systemischen Sklerose und der Polymyositis in der Gegenwart von Anti-U1-RNP Antikörpern

Tab. 2: Einteilung der Systemsklerose: Klinische Merkmale (Nach Maureen D Mayes, 2007).

1.3.1. Sonderformen

Zur Gruppe der lokalisierten Sklerose gehören die Morphea oder zirkumskripte Sklerodermie mit den Schulman Syndrom oder eosinophilen Fasziitis als besondere Verlaufsform. Eine andere besondere Form stellt die Morphea profunda dar. Darunter versteht man eine tiefe Inflammation, die von der Dermis bis zu den oberflächlichen Muskelschichten reicht mit fakultativer Autoantikörperproduktion (99). Eine Progredienz Richtung systemischer Sklerose ist möglich und wird in der Literatur berichtet (100).

Obwohl diese Sonderformen als lokalisiert bezeichnet werden, ist dennoch eine Beteiligung innerer Organe zwar selten aber trotzdem möglich.

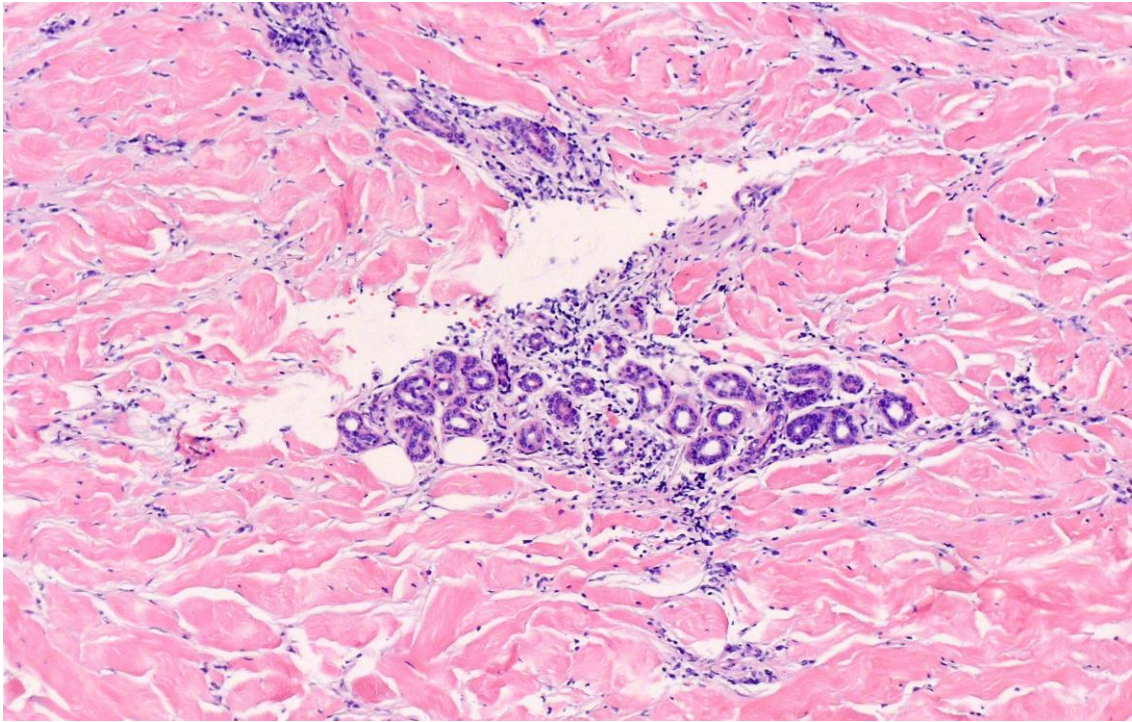


Abb. 2: Beispiel: Morphea im Sklerose Stadium. Hämatoxylin-Eosin (HE) Färbung. Dermale Fibrosierung mit mässig entzündlichem Infiltrat aus Plasmazellen und Lymphozyten.

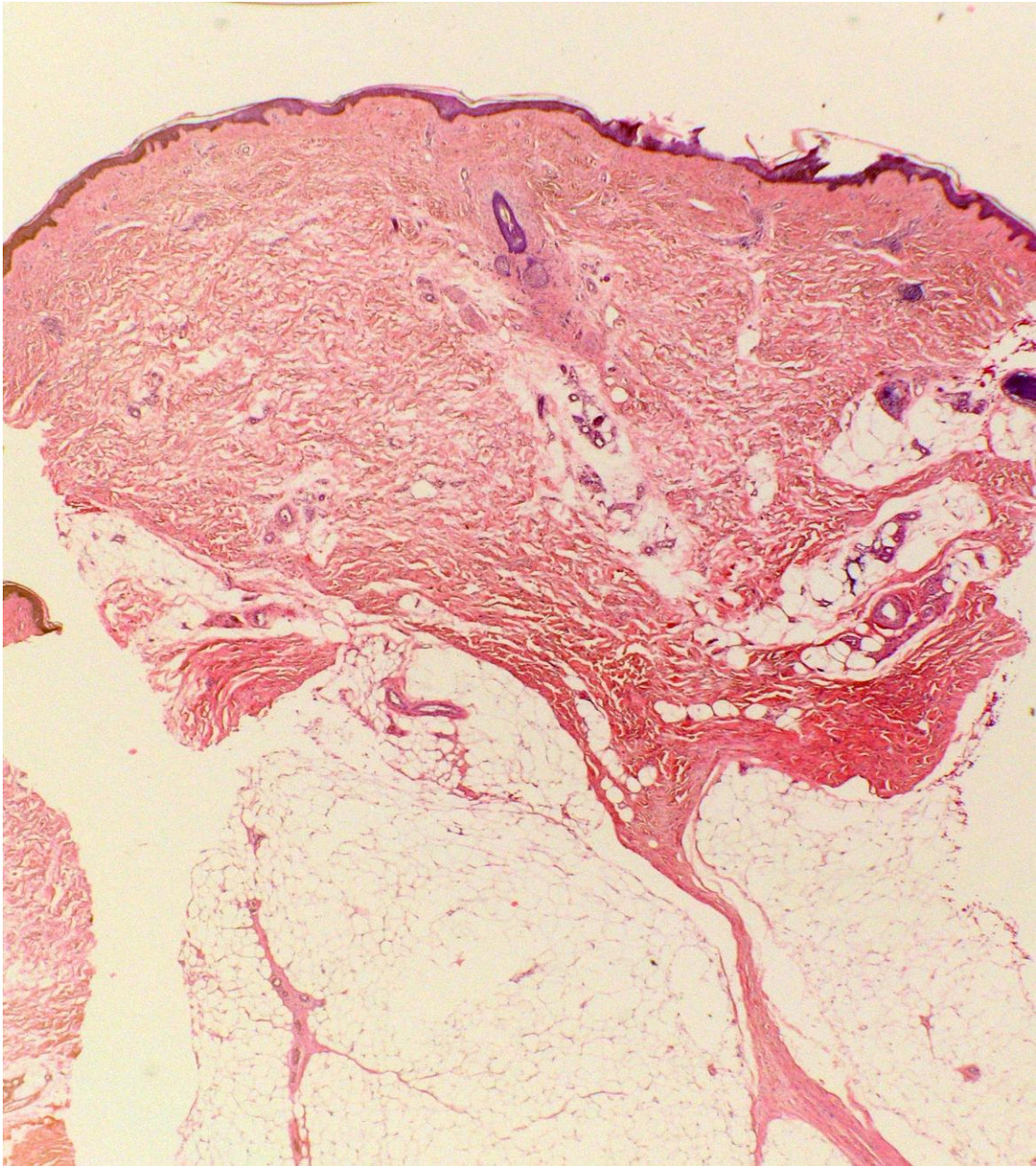


Abb. 3: Beispiel: Morphea profunda. HE-Färbung. Tiefe Septen bis in die Subkutis reichend.

1.4. Klinik

Je nachdem, ob es sich um die limitierte oder diffuse Verlaufsform handelt, werden die inneren Organe normalerweise in unterschiedlichen zeitlichen Abständen zur Hautmanifestation in Mitleidenschaft gezogen. In der Tat werden sie im Fall der langsam progredienten, limitierten Form meist später, bei der schnelleren und prognostisch ungünstigeren diffusen Form, fast zeitnah, wenn nicht sogar vor ihr befallen. Am häufigsten betroffen sind der Ösophagus, die Lunge, die Niere und das

Systemsklerose

Herz. Der im Verlauf auftretende fortschreitende Befall Innerer Organe geht mit einer zunehmenden Mortalität einher (1, 36, 114,123). Etwas mehr als die Hälfte der Todesfälle sind als direkte Folge der Erkrankung einzustufen. Davon sind die Haupttodesursachen die Lungenfibrose, die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) und kardiale Störungen (1). Erstere, sowie die dcSSc und eine höhere Mortalität sind mit Anti-Topoisomerase Antikörpern (auch Anti-Scl-70 Antikörper genannt) assoziiert (38).

1.4.1. Haut

Klassischerweise findet sich in den meisten Fällen ein Prodromalstadium mit Raynaud-Phänomen. Darunter versteht man eine plötzlich Farbveränderung (klassischerweise Tricolor blau – weiß - rot) einer akralen Struktur (Finger, Zehen, Nasenspitze...) aufgrund paroxysmaler Vasospasmen. Dieses ist vom Morbus Raynaud oder primären Raynaud-Phänomen zu unterscheiden, welches typischerweise symmetrisch und ohne Nekrosen einhergeht und keine ursächliche Grunderkrankung aufweist (27). Im weiteren Verlauf entwickelt sich stufenweise eine Ödemsklerose der Finger mit ödematöser Verdickung der Finger oder Hände bis hin zu Sklerodaktylie und Bewegungseinschränkung. Zusätzlich können schlecht heilende Wunden auftreten, sogenannte Rattenbissnekrosen oder digitale Ulzerationen. Diese treten bei >50% der Patienten auf (91). Hierbei besteht die Gefahr der lokalen Infektionen mit Verlust der Fingerkuppen oder ganzer Finger.

Die Hautsklerose fungiert als Kardinalsymptom der systemischen Sklerose (91). Ihre Schwere korreliert mit der Manifestation an inneren Organen (51, 114). Die im Rahmen der diffusen Form aufsteigende kutane Sklerosierung mit konsekutiver, unterschiedlich ausgeprägter Bewegungseinschränkung führt zu Kontrakturen und bei Befall der Thoraxwand auch zu erschwelter Atmung. Perioral kann eine ausgeprägte kutane Sklerose zu typischen Veränderungen wie Tabakbeutelmond oder Mikrostomie führen. Weitere mögliche Hautveränderungen sind Calcinosis, Hyperpigmentierung und Teleangiektasien.

Systemsklerose

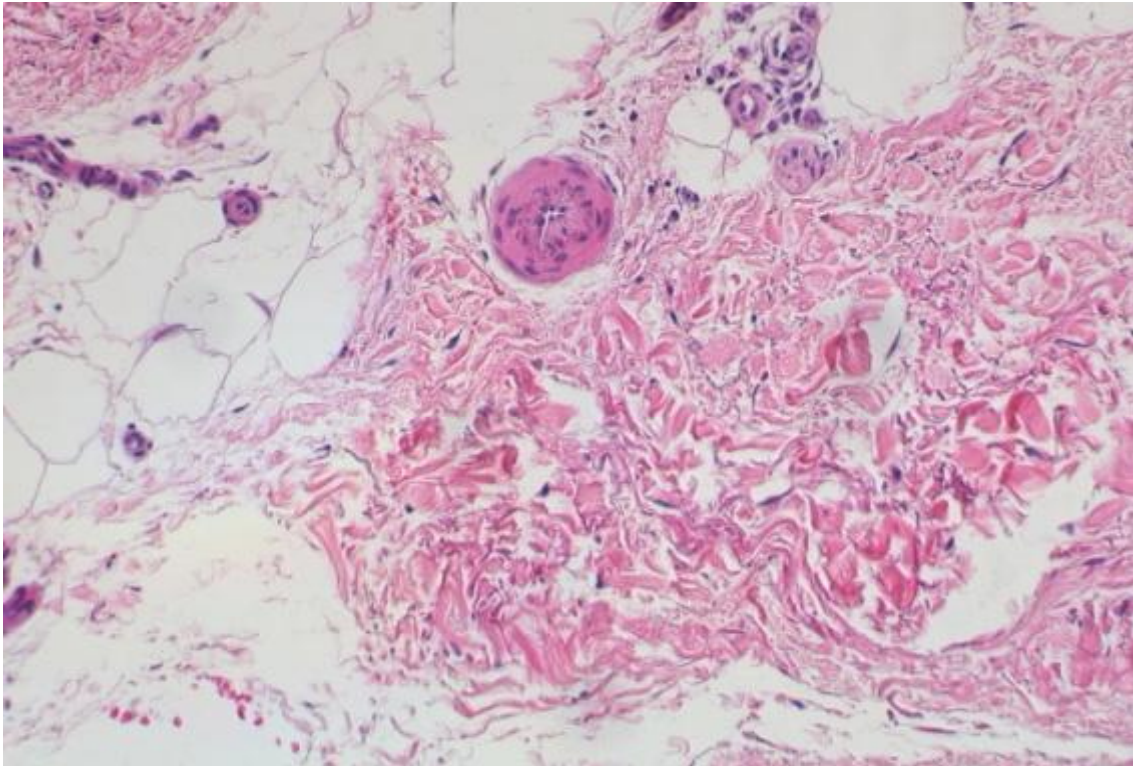


Abb. 4: Histologie Oberarmbiopsie eines SSc-Patient. Haematoxylin-Eosin Färbung, 200x Vergrößerung. Intimaproliferation einer tiefen Arteriole. Aus JT Van Praet et al. (91) 2011.



Abb. 5: Hände eines Patienten mit SSc. Ausgeprägte Sklerose mit Kontrakturen, digitalen Ulzera sowie Dellen .

Systemsklerose

1.4.2. Lunge

Die Lunge ist neben dem Ösophagus das am zweithäufigsten befallene Organ. Die interstitielle Lungenerkrankung ist eine häufige Komplikation. Die inflammatorische Komponente der Grunderkrankung äußert sich hier in Form von entzündlichen Veränderungen der Lungenbläschen (Alveolitis) und führt konsekutiv zur Vernarbung oder Lungenfibrose (105, 106). Die zu den Nebenkriterien gehörende Lungenfibrose stellt die häufigste pathologische Veränderung dar. Sie führt unbehandelt, stadiumabhängig zu einfachem Husten, Tachypnoe und Belastungsdyspnoe über Zyanose, Trommelschlegelfingern und Cor Pulmonale bis hin zur terminalen respiratorischen Insuffizienz. Restriktive Ventilationsstörungen mit herabgesetzter Diffusionskapazität sind ebenso Folgen davon. Ihre Bedeutung bezüglich der Mortalität hat in den letzten Jahren an Relevanz stark zugenommen. Die Proportion der an systemischer Sklerose erkrankten Patienten, die an Lungenfibrose sterben ist in den letzten 30 Jahren von 6% auf 33% angestiegen (36).

Die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH) ist mit einer hohen Mortalität von bis zu 26% assoziiert (22, 36, 37, 38). Risikofaktoren für die Entwicklung einer PAH sind vor allem die limitiert cutane Form und Anti-Centromer Antikörper, antinukleäre Antikörper mit nukleärem Muster sowie das Fehlen von anti-Scl-70-Antikörpern (37, 38). Die Symptomatik ist meist unspezifisch mit Dyspnoe, Abgeschlagenheit und rascher Ermüdung. Sie kann sich in späteren Stadien in Form von Pulmonalklappeninsuffizienz, hepatojugulärem Reflux, Aszites oder peripheren Ödeme manifestieren (32).

1.4.3. Gastrointestinal-Trakt

Der Gastrointestinal-Trakt wird von der Erkrankung in 50 bis 88% der Fälle in Mitleidenschaft gezogen (110). Die Frenulumsklerose ist ein typisches Merkmal der Systemsklerose. Am häufigsten betroffen ist der Ösophagus, der in etwas mehr als 70% der Fälle pathologische Veränderungen aufweist. Klinisch finden sich sekundäre Motilitätsstörungen mit Schluckstörungen (Dysphagie) und retrosternaler Schmerzen bei Reflux oder Refluxösophagitis mit je nach Ausprägung konsekutiven Stenosen, Strikturen sowie später der Präkanzerose Barret-Ösophagus (109, 110). Schwere

Systemsklerose

Dyspepsie und Hämorrhagie bei Angiodysplasie sowie Allgemeinsymptome wie Übelkeit und Erbrechen können bei Gastropathien bestehen. Die Fibrosierung der Darmabschnitte führt über Dysmotilität zu Malabsorption und teils schwerer Obstipation. Auch anorektale Manifestationen sind nicht selten. Sie treten mit einer Prävalenz von 50-70% auf und äußern sich klinisch in Form von fekalen Inkontinenz und rektalen Prolaps (110).

1.4.4. Niere

Die Niere wird in etwa 20% der Fälle von der Erkrankung erfasst. Die interstitielle Sklerose in Folge progressiver mikroangiopathischer Veränderungen führt zu funktionellen Einschränkungen, bemerkbar durch eine auf das Alter bezogene niedrige glomeruläre Filtrationsrate und Proteinurie. Gefürchtet ist die so genannte renale Krise mit begleitender maligner Hypertonie. Früher war dies die häufigste Todesursache bei Patienten mit SSc (39). Sie tritt bei 10-20% der Patienten mit dcSSc und nur bei 1% der lcSSc auf (94). Risiko-Faktoren sind eine frühe diffuse Sklerose (<5 Jahre), Anti-Topoisomerase Antikörper sowie Kortikosteroide in der Anamnese (94). Die Häufigkeit der Todesfälle ist in den letzten 30 Jahren deutlich zurückgegangen, nämlich von 42% auf 6% der systemischen Sklerose bedingten Todesfälle (36). Dies ist am ehesten auf den Einsatz der ACE-Hemmer zurückzuführen, die von der EULAR als first-line Therapie bei der renalen Krise empfohlen wird (56, 95). Nichts desto trotz ist das Überleben nach stattgehabter renaler Krise vergleichbar mit demjenigen der PAH und ist ungünstiger als bei durch andere Organe hervorgerufene Komplikationen wie z.B. der Lungenfibrose (39). Weitere renale Komplikationen der SSc sind die normotensive renale Krise (11% der Sklerose bedingten renale Krise), die reduzierte renale Funktion, früher die Penicillamin assoziierte Nephropathie mit dem Bild der membranösen Glomerulonephritis und 40% Mortalität, sowie die Myeloperoxidase-Antineutrophil zytoplasmatische Antikörper (MPO-ANCA) assoziierte Glomerulonephritis (95). Letztere tritt subakut auf, vorwiegend bei der lcSSc Form und äußert sich durch progressive Nierenfunktionstörung, milde Hypertonie sowie Proteinurie (94). Ferner besteht ein Zusammenhang zwischen der renalen Dysfunktion und der PAH. Die Mortalität der PAH wird bei simultaner Niereninsuffizienz dreifach erhöht (94).

Systemsklerose

Bei mehr als 50% der Patienten verläuft die Nierenfunktionsstörung subklinisch. Eine mögliche prädiktive Bedeutung auf die Mortalität bei Patienten mit anderen vaskulopathischen Manifestationen wird beschrieben (95).

1.4.5. Herz

Die kardiale Beteiligung bei systemischer Sklerose kann sich in Form von Erregungsleitungsstörungen, diastolische Relaxationsstörungen, eingeschränkter linksventrikulärer Funktion als Folge der endo-, und myokardialer Beteiligung im Sinne von Fibrose oder auch durch einen Perikarderguß, äußern (40). Vor allem Patienten mit diffuser Form sind betroffen. Medsger und Stehen fanden klinische Herzsymptome in 15% der 953 Patienten mit diffuser cutane Form der Erkrankung. 20% der Todesfälle konnten auf die kardiale Beteiligung zurückgeführt werden (41). Sie ist weltweit für 26% der Krankheits-bedingten Mortalität verantwortlich und korreliert mit schlechter Prognose (22, 123). Bei der limitierten Form wird das Herz meist nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen, nämlich durch die Lungenfibrose oder eine isolierte pulmonale Hypertonie (23).

1.4.6. Muskuloskelettale Manifestationen

Ein häufiges Leiden von Systemsklerose Patienten sind muskuloskelettale Beschwerden (75, 96, 97, 98, 115, 116, 117). Diese sind sehr heterogen und weisen eine hohe Prävalenz auf (116). Die Muskulatur wird von der Erkrankung unterschiedlich erfasst. Es wird zwischen inflammatorisch und non inflammatorischen Myopathien differenziert (97). Letzere gehen mit einem milderem Verlauf einher. Die Klinik besteht aus einer Muskelentzündung (Myositis) welche konsekutiv zu einer Muskelatrophie und oder Muskelschwäche führt. Die Beschwerden treten typischerweise symmetrisch auf, betreffen meist die proximale Muskulatur und sind dementsprechend von anderen inflammatorischen Myopathien kaum zu unterscheiden (75, 96, 97, 98). Besonders wichtig ist an dieser Stelle die Differentialdiagnose bzw. Abgrenzung zum Overlap Syndrom mit der Poly- oder Dermatomyositis. Eine klare Abgrenzung beider Entitäten bei Muskelbeteiligung i.R. der Systemsklerose erfolgt aufgrund der Heterogenität der

Systemsklerose

diesbezüglichen Definitionskriterien nicht deutlich in der Literatur (97). Erhöhte Kreatinkinase, pathologische Elektromyographie, Entzündung, Nekrose, Vaskulopathie sowie Fibrose sind die laborchemischen, elektromyographischen und histologischen Merkmale (96, 97, 98). In der Literatur werden Muskelschwäche und – atrophie mit respektiven Werten von 37,1% und 21,1% bei der diffusen versus 22,8% und 10,8% bei der limitierten Form angegeben (73). Medsger et al. geben die Prävalenz mit über 90% bei SSc an. In einer 2012 publizierten Studie von Schanz et al. (75) konnte in der Ganzkörper-MRT an Patienten mit systemischer Sklerose und muskuloskeletalen Symptomen, Faszitis bei 89% und Myopathie oder Myositis kompatible Veränderungen bei 74% der Patienten nachgewiesen werden. Diese waren meist symmetrisch und generalisiert. Rojana-Udomsart et al. (98) geben die paraspinale und scapuläre Muskulatur als Prädispositionsstellen an. Andere Autoren beschreiben ein gehäuftes Vorkommen von Kardiopathologika bei Patienten mit muskuloskeletaler Beteiligung (97).

Die artikulären Manifestationen äußern sich in Form von Sehnenreiben, Arthralgien, Arthritis und Kontrakturen (117). Schmeiser et al. konnten in Ihrer retrospektiven Analyse radiologisch keinen Unterschied zwischen den beiden Formen (dcSSC und lcSSC) im Auftreten von Arthritis beobachten (115).

1.5. Diagnostik

Bei der Primärdiagnose stehen Anamnese und Klinik mit den oben genannten Manifestationen im Vordergrund. Zur Bestätigung des Verdachtes bzw. zur Diagnosestellung werden laborchemische und apparative Diagnostik benötigt. Entzündliche Konstellation und positive Autoimmunserologie mit für Systemsklerose spezifischen Antikörpern sind wegweisende und diagnoseunterstützende Faktoren. Die Darstellung organspezifischer Pathologika erfolgt radiologisch mittels Röntgen, Computertomographie (CT) bzw. High Resolution Computertomographie (HRCT) und Magnetresonanztomographie (MRT). Der Bariumbreischluck dient der Diagnose einer sekundären Motilitätsstörung des Ösophagus. Die Funktionsprüfung der betroffenen Organe ist von enormer Bedeutung und muss in regelmäßigen Abständen zur Verlaufskontrolle erfolgen. Echokardiographie, Lungenfunktion sowie Messung des

Systemsklerose

Blutdrucks, der Retentionsparameter und der glomerulär Filtrationsrate (GFR) bei renaler Beteiligung, sind die hierfür verwendeten Standards. Mikroangiopathische Erscheinungen an den Akren lassen sich anhand der Kapillarmikroskopie darstellen.

Systemsklerose

1.5.1. Kapillarmikroskopie

Die Kapillarmikroskopie ist eine zur Diagnostik der Systemsklerose bei Raynaud Symptomatik prognostisch signifikante Untersuchung (76, 125). Die Sensitivität der ACR Kriterien für SSc lässt sich dadurch deutlich erhöhen (124, 126). Die Screeninganalyse von Czirjak et al. (85) an 10,000 ungarischen Einwohner zeigte die bekannte Assoziation von Raynaud-Phänomen mit SSc. Bei 80% der SSc-Patienten treten charakteristische Anomalien an den Kapillaren auf (78). Diese mikroangiopathische Veränderungen sind hier schon Jahre vor Erstmanifestation sichtbar (77). Weiterhin erweisen sie sich als unabhängige Prädiktoren für eine spätere Entwicklung der systemischen Sklerose (84). Ektasien, Mikroblutungen, Perikapilläre Ödeme, Megakapillaren (massive Ektasie oft beider Kapillarschenkel) sowie avaskuläre Areale sind die hier beobachteten morphologischen Veränderungen (77, 125, 126). Letztere weisen eine größere prognostische Variabilität als erweiterte Kapillaren auf und kommen häufiger bei der SSc als beim Raynaud vor (76, 125). Bei Raynaud mit avaskulären Arealen und/oder im Durchschnitt >2 Megakapillaren/Finger besteht eine Gefahr von 70 bzw. 88% eine SSc zu entwickeln (76).

- Die Stadieneinteilung erfolgt folgendermaßen: Stadium I: Ektasien: Fokale Kapillarektasien und Mikrohämmorrhagien
- Stadium II: Wenige Megakapillaren und Einblutungen.
- Stadium III: Häufigere Megakapillaren und Mikrohämmorrhagie. Milde Avaskularisation.
- Stadium IV: Wenige oder keine Megakapillare und Hämmorrhagie, umfangreiche ischämische Areale. (124, 126)

Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen Veränderungen an den Kapillaren und dem Auftreten einer PAH bei Patienten mit systemischer Sklerose. Es konnte gezeigt werden, dass die Kapillardichte ein Marker für das Vorhandensein und die Schwere der PAH darstellt (49).



Abb. 6: Kapillarmikroskopischer Befund eines Patienten mit SSc. Hier sind Megakapillaren, Verzweigungen, Torquierungen, Kaliberschwankungen sowie Elongationen zu erkennen.

1.5.2. Rodnan Skin Score

Zur Erfassung der Ausprägung der kutanen Manifestation wird der modifizierte Rodnan skin score (mRSS) angewendet.

Eine rasch progrediente Haut-Sklerosierung v.a. bei der diffusen Form ist ein prognostisch ungünstiger Faktor, der abhängig vom Ausmaß mit viszeralen Manifestation und dementsprechend schlechterer Prognose korreliert (51, 52, 113). Eine korrekte Erfassung der Schwere des Hautbefalles ist dementsprechend von enormer Bedeutung. Dafür bedient man sich dem mRSS, ein Surrogatparameter, der von Kopf über den Stamm bis hin zu den Füßen insgesamt 17 Regionen erfasst (Siehe Abbildung). Punkte zwischen 0 und 3 (0 = unauffällig, 1 = verdickt aber Hautfalte

Systemsklerose

abheben möglich, 2 = Hautfalte abheben nicht mehr möglich, 3 = Beweglichkeit eingeschränkt) werden abhängig von der Beurteilung jeder Region vergeben und dann addiert (51). Der maximal zu erreichende Punktwert beträgt 51. Das Ergebnis erlaubt eine zwar nominell konkrete, aber nicht immer hundertprozentig zuverlässige Stadieneinteilung, da die Untersuchung sehr untersucherabhängig ist. Trotzdem ist der mRSS das am besten evaluierte Verfahren zur Quantifizierung der Hautbeteiligung und zur Erfassung des Verlaufes der Krankheitsaktivität (24, 91). Die einzelnen Regionen haben aber nicht die gleiche Sensitivität. Vor allem die unteren Extremitäten, der Bauch, die Finger und das Gesicht sind weniger sensitiv (51).

Skinscore 22

Gesicht
Mundöffnung
cm Zahnreihenabstand

Brustwand
Abdomen

Oberarm
Unterarm
Hand
Finger
Oberschenkel
Unterschenkel
Fuß

R L

Legende
0 - normal
1 - verdickt
2 - kneifen nicht möglich
3 - Bewegung nicht möglich

Abb. 7: modifizierter Rodnan skin score (mRSS). Beispiel einer Dokumentation (ARDIS®) .

1.5.3. Organmanifestationen

Ebenso wichtig, weil den Verlauf bestimmend und damit Einfluß auf die Mortalität habend, ist eine möglichst früh und genaue Erfassung pathologischer Veränderungen an inneren Organen (114). Dies erfolgt hauptsächlich durch bildgebende Verfahren. Sonographie, Spirometrie und Bodyplethysmographie gehören zu den Routine

Systemsklerose

Untersuchungen. Röntgen, (HR)CT und MRT werden ebenfalls zur Kontrolle veranlasst. Biopsien an unterschiedlichen Lokalisationen mit histologischen Korrelat einer Fibrose können die Diagnose untermauern, sind aber meist nicht erforderlich.

1.5.4. Lunge

1.5.4.1. Lungenfunktion

Die apparative Lungenfunktionsprüfung dient der Bestimmung der Ausprägung der pulmonalen Beteiligung. Sie besteht optimalerweise aus der Spirometrie, der Bodyplethysmographie und der Messung der CO-Diffusionskapazität. Die erste befasst sich quantitativ mit mobilisierbaren inspiratorischen und expiratorischen Atemvolumina. Berechnen lässt sie sich durch Addieren des Atemzugvolumens, das unter normaler Bedingung ein- oder ausgeatmete Volumen, mit den Inspiratorischen und expiratorischen Reservevolumina. Sie dient als Maß für die Atembreite. Die pulmonalen und dermatologischen Manifestationen der Sklerose führen zu anatomisch unphysiologischen Veränderungen, die sich anhand der Lungenfunktionsparameter gut ermitteln lassen und letztendlich ihre Intensität - vor allem im Verlauf - einschätzen lässt. Eine starke Sklerosierung des Stammes lässt sich hier beispielhaft nicht nur durch den mRSS, sondern auch sekundär durch eine verminderte Vital Kapazität (VC) als Ausdruck der inadäquater Atmungsexkursion, hervorgerufen durch eine eingeschränkte Hebung des Brustkorbes während der Inspiration erfassen. Das dynamische Volumen, forcierte vitale Kapazität (FVC), das nach maximaler Inspiration willkürlich maximal ausgeatmet wird (29), ist besonders sensitiv für restriktive Ventilationsstörungen und ist ein Prädiktor für spätere Verschlechterung der Lungenfunktion bei systemischer Sklerose (13). Unter restriktiven Ventilationsstörungen versteht man Störungen der Lungenbelüftung, der eine ungenügende Compliance oder Dehnbarkeit zugrunde liegt. Eine typische Ursache dafür ist die interstitielle Lungenfibrose. Eine Restriktion liegt vor, wenn die FVC weniger als 80% der totalen Lungenkapazität (TLC) ausmacht. Störungen der Diffusionskapazität, Maß für die pro Zeiteinheit aus den Alveolen ins Blut diffundierende Sauerstoffmenge, werden ihrerseits durch die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid auf das Alveolarvolumen bezogen, abgekürzt DLCO/VA, ermittelt. Da die Messung des Transferfaktors für Sauerstoff mess- und rechentechnisch komplex ist, wird Kohlenmonoxid verwendet (27). Sowohl die

Systemsklerose

Lungenfunktion als auch die DLCO Messung sind zwar sensitive Marker, können aber nicht Inflammation von der Fibrose abgrenzen (92).

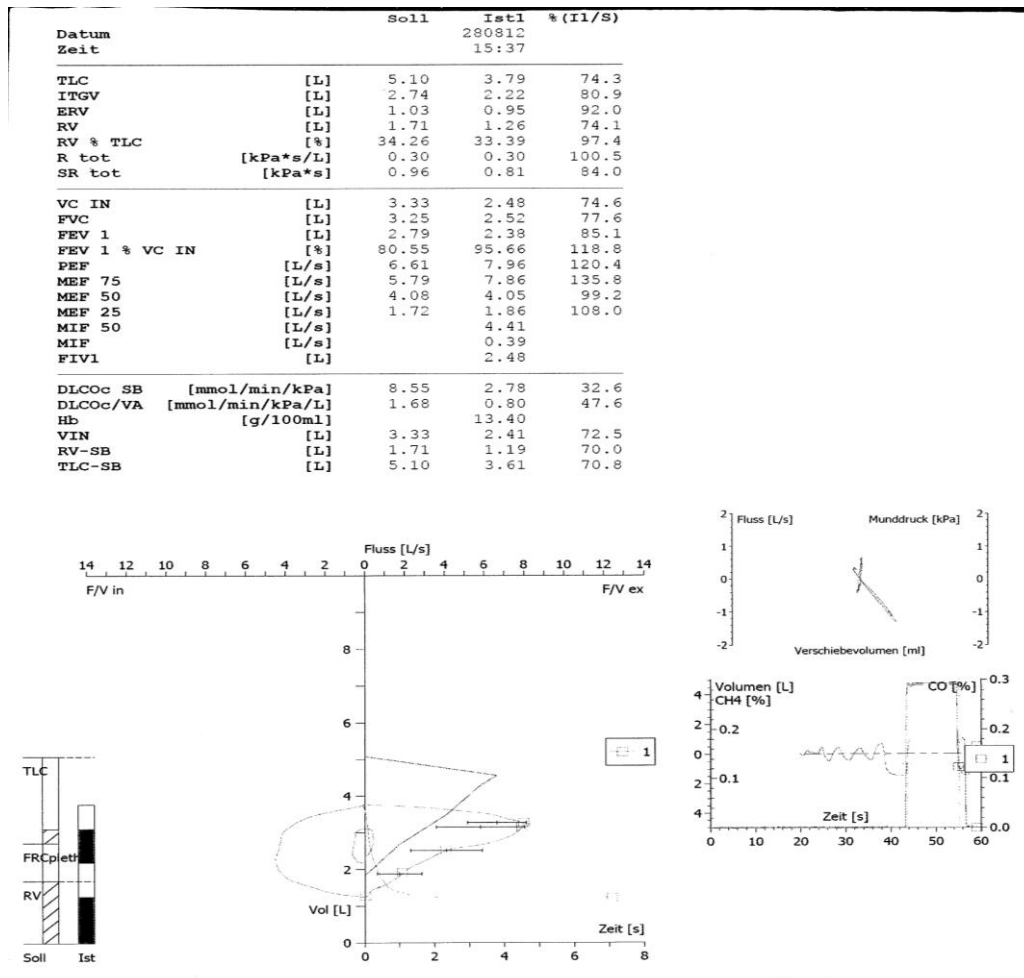


Abb. 8: Lungenfunktionstest (Spirometrie und Bodyplethysmographie) einer SSc-Patientin mit Lungenfibrose. Starke Diffusionsstörung bei leichter restriktiver Ventilationsstörung.

1.5.4.2. CT -Thorax

Die Computertomographie ist ein Schnittbildverfahren, welches mit Röntgenstrahltechnik zu Erzeugung überlagerungsfreier Bilder führt (30, 42). Sie ermöglicht eine schnelle Darstellung von Organen und organumgebenden Strukturen. In der Thoraxaufnahme lassen sich folgende anatomische Strukturen präsentieren: Das Diaphragma (Zwerchfell), die Pleura, das Herz, das Mediastinum, die Lunge und Lungenhili sowie das Muskuloskeletalsystem (42). Diese können im Rahmen aphysiologischer Prozesse pathologisch verändert werden. Zur Beurteilung von

Systemsklerose

Feinstrukturen wird die High Resolution Computer Tomography (HRCT) eingesetzt. Sie ermöglicht durch die Akquisition von 1-2 mm dünnen Schichten und Bildberechnung mit einem hochauflösenden Faltungskern, die Früherkennung, Detektion, morphologische Charakterisierung und Quantifizierung selbst diskreter pathologischer parenchymatöser Veränderungen, die von anderen nicht invasiven Untersuchungen nicht geliefert werden (30, 42, 92). Dies erweist sich als sehr hilfreich bei der Früherkennung einer floriden Alveolitis. Die HRCT hilft hierbei das Ausmaß sowie das Verteilungsmuster zu bestimmen (45). Die wichtigsten zu beobachtenden Veränderungen sind Ground-glass- oder Milchglasveränderungen, retikuläre Verdichtungen, und Traktionsbronchiektasen (46). Eine starke Korrelation dieser Anomalien mit der Histologie besteht (92). Launay et al. zeigen in ihrer retrospektiven Analyse mit 90 Patienten, dass ein initial unauffälliges HRCT mit einer langfristig guten Prognose bei Patienten mit SSC zu korrelieren scheint. Außerdem gelten Ground-Glass-Phänomene als Zeichen der Alveolitis als Vorzeichen der Lungenfibrose (46).

Im Gegensatz dazu ist der konventionelle Röntgenthorax für die oben genannten Veränderungen relativ ungeeignet. Er erlaubt zwar die Darstellung der genannten anatomischen Strukturen, dies aber mit geringer Präzision. Im Vergleich zur CT erweist er sich als sehr unsensitiv und unpräzise, was die Beurteilung des Ausmaßes von Pathologien am Interstitium angeht (47, 48). In einer Analyse von Schurawitzki et al. (47) zeigte das Röntgen pathologische Veränderungen bei nur 39% der Patienten gegenüber 91% mittels HRCT.

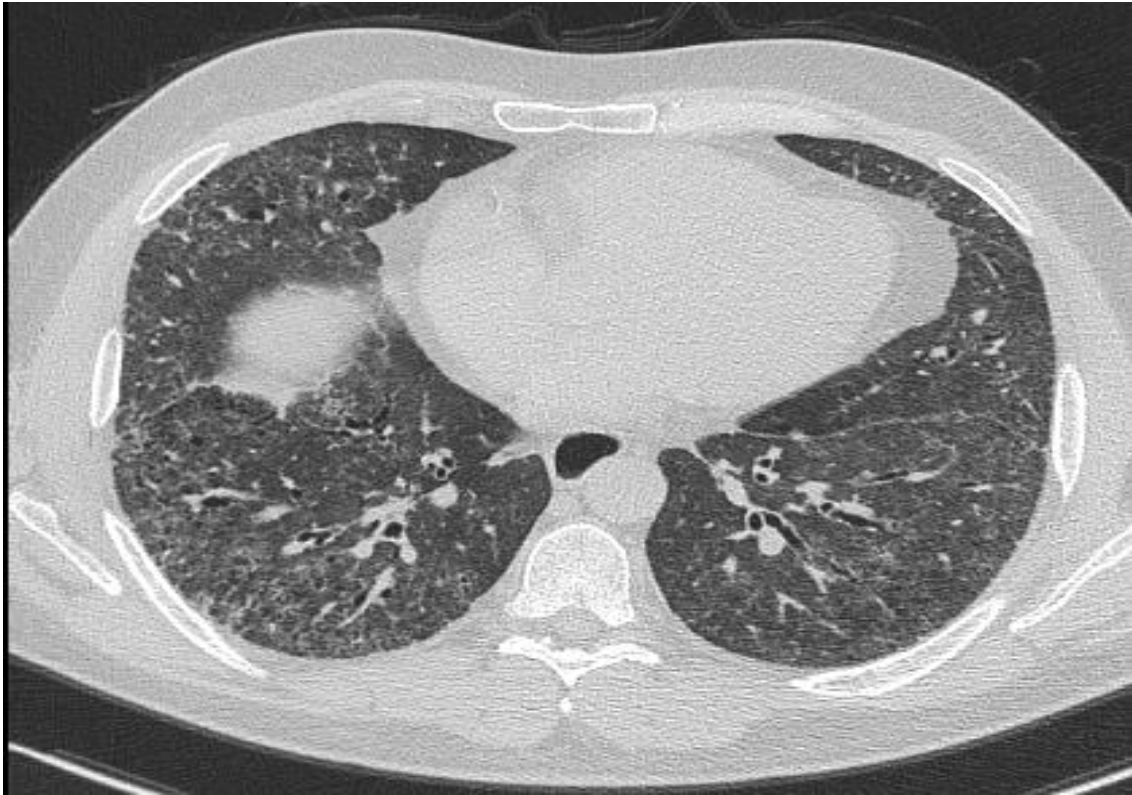


Abb. 9: CT-Thorax bei SSc. Bilaterale dorsolateral betonte interstitielle Fibrose mit alveolitischen Komponenten rechts.

1.5.4.3. Bronchoskopie und Bronchoalveoläre Lavage (BAL)

Im klinischen Alltag stellt die Bronchoskopie eine häufig angewandte Untersuchung dar. Bei SSc wird sie oft zur Gewinnung der Bronchoalveolären Flüssigkeit durch die BAL durchgeführt (106). Letztere erlaubt zytologische und immunhistochemische Analysen sowie den Ausschluß von pulmonalen Infektionen (105-107). Weitere Analysen der gewonnenen BAL-Flüssigkeit erlauben in Verbindung mit der Klinik prognostische Rückschlüsse zu ziehen (108). Bei florider Alveolitis ergibt die Zytologie das Vorhandensein von Neutrophilen, Eosinophilen Granulozyten, Lymphozyten oder gemischten Zellen (105-108). Erstere sind mit erhöhter Mortalität assoziiert (107). Auch Zytokine können zur Pathogenese beitragen (108). Studien zu Folge stellen hohe Interleukin-2 (IL-2) und Tumornekrose Faktor-Alpha (TNF) Spiegel die besten prädiktive Parameter für Progredienz dar. Diese gehören aber nicht zur klinischen Routine.

Trotz diagnostischer Relevanz eignet sich die BAL (-Zytologie) nicht als unabhängiger Prädiktor des Outcomes (106, 107).

1.5.5. Bariumbreischluck und Ösophagoduodenoskopie (ÖGD)

Die Ösophagealen Symptome mit Schluckstörungen und Sodbrennen erweisen sich oft als richtungsweisend bei der Beurteilung der Ösophagusbeteiligung. Bei V.a. Mitbeteiligung wird der Bariumbreischluck und/oder die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) veranlasst. Hiermit lassen sich Motilitätsstörungen, Dilatationen oder Strikturen in Falle des Bariumbreischlucks röntgenmorphologisch darstellen. Zusätzlich können Refluxösophagitiden sowie Pathologika des unteren GIT durch die ÖGD diagnostiziert werden (109). Die ÖGD sollte bei SSc-Patienten früh erfolgen, auch wenn diese asymptomatisch sind, da eine gastrointestinale Beteiligung mit schlechter Prognose korreliert und eine frühzeitig eingesetzte wirksame Therapie diese verbessern kann (109, 110).

1.5.6. Histologie und Immunhistologie

Obwohl das Ausmaß der Dermatopathie mit dem Verlauf korreliert, spielt die Histologie zur Diagnosestellung der systemischen Sklerose eine eher untergeordnete Rolle. Die chronisch pathologische Aktivierung von Lymphozyten und Fibroblasten führen in der betroffenen Organen zur Fibrose (94). Generell zeigen sich entzündliche Veränderungen mit überwiegend perivaskulärer lymphozytärer, plasmazellulärer und monozytärer Infiltration (90, 91, 92). Im Bereich der Haut korreliert das histologische Bild mit dem lokalen Hautscore. Myofibroblasten-, Intimaproliferation der tiefen Arteriolen, Parakeratose und epidermale Atrophie werden hier beobachtet. Diese charakteristischen Abnormalitäten sind aber wenig sensitiv (91). Renal sind nicht occlusive fibroelastische sklerosierende Intimaproliferationen darstellbar. Im Falle der renalen Krise zeigt sich ein Progress der Pathologie im Sinne von ödematöser myxoider Intimaproliferation mit z.T. obliteriertem Lumen, vorwiegend der interlobulären und arteriae arcuatae renis (90). Kardial wird oft eine chronisch lymphozytäre Myokarditis beobachtet. Eine Coinfiltration mit CD68 positiven Makrophagen bei überaus kräftig verstärkter Expression von MHC II (HLA-DR-Alpha) in den Immunzellen sowie in Endothelien kleiner Kapillaren ist nicht selten.

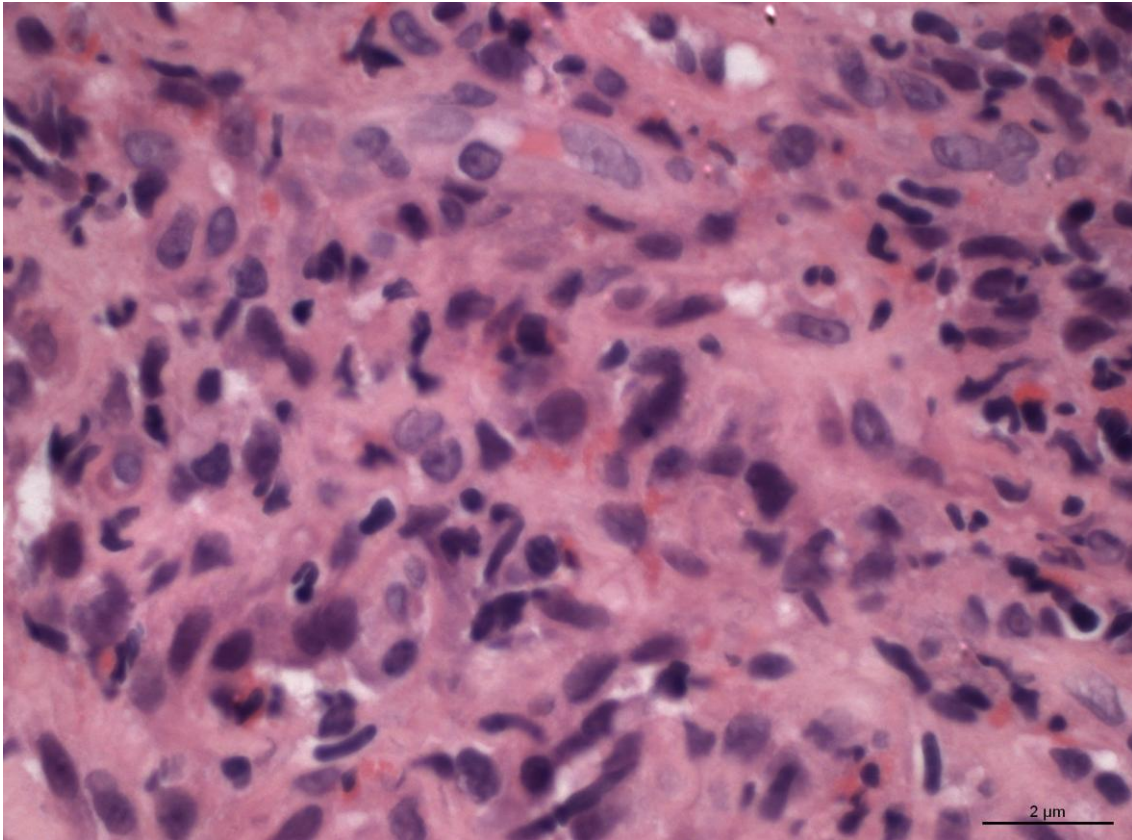


Abb. 10: Hämatoxylin-Eosin Färbung des Myokards. 63-Vergrößerung. Fibrotische Veränderung mit gemischtzellig inflammatorischem Infiltrat aus Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten.

1.6. Therapie

1.6.1. Allgemein

Die Therapie der progressiv systemischen Sklerose stellt eine große Herausforderung dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung fehlen oft randomisierte Studien.

Die Therapie besteht grundsätzlich aus drei Säulen: erstens die immunsuppressive, -immunmodulierende und antientzündliche, zweitens die antifibrotische und drittens die gegen die Vaskulopathie gerichtete Therapie (14); wobei letztere die höchsten Evidenzgrade für eine Wirksamkeit aufweist (22). Den meisten Therapieansätzen ist gemein, dass sie nicht die Grunderkrankung behandeln, sondern ihre Manifestationen bzw. Folgeerkrankungen.

Zur Immunsuppression stehen mehrere Substanzen zu Verfügung, die alle bezüglich der Effektivität bzw. Wirksamkeit unterschiedliche Evidenz aufweisen (22). Bei den meisten dieser Substanzen fehlen randomisierte Studien.

Systemisklerose

Clements et al. (57) konnten in ihrer randomisierten Studie mit 134 Patienten mit früher diffuser Form keine Wirkung von D-Penicillamin belegen. Außerdem besteht die Gefahr der Penicillamin-induzierten bzw. assoziierten Nephropathie (95). Diese tritt bei 20% der damit behandelten Patienten auf (94). Die Anwendung bei systemischer Sklerose gilt mittlerweile als obsolet (14). Methotrexat (MTX) zeigt einen positiveren Effekt auf die Haut im Vergleich zum Placebo (58). Dementsprechend empfiehlt die EULAR Scleroderma Trials Research Group (EUSTAR) seine Anwendung zur Behandlung der Hautmanifestationen (56). Ähnliche Effekte zeigen sich beim Einsatz von Cyclosporin oder Tacrolimus (54). Nicht desto trotz bleibt die Expertenkommission der EUSTAR bezüglich der Anwendung zurückhaltend, weil sie potenziell zu renaler Komplikation führen (56) können. Dieses Risiko besteht auch bei der Therapie mit Glukokortikoiden, die mittlerweile als Risiko-Faktoren der renalen Krise gelten (94). Sie eignen sich nicht zur Therapie der Fibrose bei Sklerose (14). Auch zur Behandlung von SSc assoziierter Arthritis werden Low-Dose Glucocorticosteroide eingesetzt (14). Es fehlen aber randomisierte Studien zur Evaluation ihrer Effektivität (14, 56). Interessanterweise zeigt sich bei der Kombination mit Cyclophosphamid eine gute Effektivität bei SSc-ILD (102).

1.6.2. Mycophenolat

Mycophenolat, ursprünglich nur als antibiotisch wirksam bekannt, wird heute aufgrund seiner immunsuppressiven Wirkung in der Nierentransplantation und Therapie von systemischen rheumatologischen Erkrankungen eingesetzt. Die Immunsuppression beruht auf dem selektiven zytotoxischen Effekt auf Lymphozyten welcher aus der Hemmung der Inosinmonophosphatdehydrogenase resultiert, einem Schlüsselenzym im Rahmen der Purinstoffwechsel laufenden Guanosinsynthese (82, 83). Der Zusammenhang zwischen der Hemmung dieses Enzyms und der Lymphozytensuppression besteht darin, dass diese Zellen besonders auf die de novo Purinsynthese angewiesen sind um proliferieren zu können (5).

Zwei Formen sind aktuell zu erwerben: Die Vorstufe und die aktive Form. Erstere wird von der Firma Roche unter dem Handelsname Cellcept® in 500 mg Tablette oder 250 mg Kapseln produziert. Pulver für Suspension und Infusionskonzentraten (500 mg) sind

Systemsklerose

ebenso erhältlich. Der Wirkstoff Mycophenolatmofetil wird oral appliziert und nach Metabolisierung in seine aktive Form Mycophenolsäure überführt. Die orale Bioverfügbarkeit beträgt 94%. Die Ausscheidung erfolgt renal nach hepatischer Glucuronidierung (44). Die Substanz ist sicher und gut verträglich (8). Mögliche unerwünschte Nebenwirkungen sind: Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Ulzera, Myalgien, Akne, Anämie, Leukopenie mit dementsprechend erhöhter Infektanfälligkeit durch opportunistische Erreger wie Herpes Simplex, Zoster und das Cytomegalie Virus (CMV), bis hin zu Sepsis (26, 43).

Die zweite Form mit dem Handelsname Myfortic®, wird von der Firma Novartis produziert und ist in 180 oder 360 mg magenresistenter Filmdoublets zu erwerben. Sie stellt mit dem Wirkstoff Mycophenolatsodium die aktive Form dar. Mögliche Nebenwirkungen sind auch hier Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Appetitlosigkeit, Alopezie, Tachykardie und Leukopenie.

Die in der Nierentransplantation angewendete Dosis beträgt 20-40 mg/kg Körpergewicht/Tag.

Mehrere retrospektive, eine Pilot- und drei prospektive Studien sowie eine Metaanalyse beschreiben eine gute Wirksamkeit bei systemischer Sklerose (6, 7, 8, 9, 19, 20, 53, 56, 82, 83, 127). Diese zeigt sich vor allem bei Lungenbeteiligung. Es konnte gezeigt werden, dass MMF und MS zur signifikanten Erhöhung der Vital Kapazität bei Patienten mit systemischen Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankungen (6, 82) und zur Stabilisierung der Lungenfunktion nach 12 Monaten Therapie mit signifikanten Erhöhung der FVC führt (7). Von positiven Effekten auf der Haut wird ebenso berichtet (4, 19, 20, 83, 127). Derk et al. (20) beschreiben eine deutliche Verbesserung des Rodnan skin scores unter MMF bei der diffusen Form der Krankheit. Weiterhin wird über eine Verminderung der Fibrose assoziierte Gene sowie eine histopathologische Besserung nach MMF Therapie bei dcSSc berichtet (66).

Therapeutisch äquivalent ist MS in der 1440 mg/d Dosierung zu MMF 2000 mg/d (127). Ein Unterschied in der Effektivität zwischen beiden Präparaten, sei es in der Nierentransplantation als auch als Therapie der systemischen Sklerose wurde bis jetzt nicht beobachtet. Dennoch suggeriert die Verminderung der Expression von TGF- β durch MS eine effektivere bzw. positivere Wirkung auf die Pulmonalfibrose (68, 83).

1.6.3. Cyclophosphamid

Das in der Hämatoonkologie sehr oft angewendete Prodrug Cyclophosphamid ist eine zur Gruppe der Oxazaphosphorine gehörende, alkylierende Substanz. Sie führt durch Insertion von falschen Komponenten in die DNA oder RNA zu Strangbrüchen. Hieraus resultiert der zytostatische Effekt. Dieser kommt aber erst nach hepatischer Metabolisierung zustande. Cyclophosphamid kann oral oder i.v. verabreicht werden. Die jeweiligen Dosierungen unterscheiden sich je nach Erkrankung und Verlauf. Bei systemischer Sklerose wird es meist stoßweise mit 500-1000 mg/m² Körperoberfläche alle 3-4 Wochen verabreicht. Die Bioverfügbarkeit nach oraler Gabe ist größer. Durch die antiproliferative und immunsuppressive Wirkung eignet sich Cyclophosphamid gut zur Behandlung sowohl von Neoplasien als auch von Autoimmunkrankheiten.

Zu Cyclophosphamid (CYC) existieren im Vergleich zu Mycophenolat die meisten Daten bei SSc, wenn auch mit teils unterschiedlichen Ergebnissen. White et al. (65) berichten in ihrer retrospektiven Analyse mit 103 Patienten über eine gute Wirksamkeit bei Alveolitis mit deutlicher Erhöhung der FVC und DLCO sowie des Überlebens. Tashkin et al. (11) beschreiben in ihrer doppelblinden, randomisierten und Placebo kontrollierten Studie einen im Vergleich zu Placebo zwar signifikanten aber bescheidenen Effekt auf die Lungenfunktion und die Hautsklerose. Andere Autoren konnten die oben genannten Ergebnisse nicht bestätigen (4, 21, 25).

Die Empfehlung der EUSTAR-Kommission diesbezüglich lautet: „Angesichts der Ergebnisse von zwei hoch qualitativen randomisierten kontrollierten Studie und trotz der bekannten Toxizität sollte Cyclophosphamid für die Behandlung von systemischen Sklerose assoziierte interstitielle Lungenerkrankung in Betracht gezogen werden“ (56).

Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht neben den allgemeinen Chemotherapeutika assoziierte Nebenwirkungen wie Nausea, Abgeschlagenheit, Mucositis, Diarrhoe und Alopezie, die hämorrhagische Zystitis, welche bei prophylaktischer Gabe von Uromitexan (Mesna) nur noch selten auftritt. Weiterhin kann aufgrund der Kardiotoxizität eine fulminante Herzinsuffizienz mit hämorrhagischen Myokardnekrosen auftreten (43, 44). Schließlich ist das Sekundärmalignomrisiko zu erwähnen. Dieses steigt mit der kumulativen Dosis an. Vor allem Blasenkarzinome und Leukämien können auftreten.

1.6.4. Therapie der Folgeerkrankungen

1.6.4.1. Raynaud Phänomen und digitale Ulzera

Die Behandlung der Vaskulopathie bei systemischer Sklerose beinhaltet die Therapie des Raynaud-Phänomens in Verbindung mit digitalen Ulzerationen (DU) sowie die pulmonal arterielle Hypertonie (PAH). Vasoaktive Substanzen finden hier einen hohen Stellenwert und zeigen eine gute Wirksamkeit (14, 22, 32, 56, 60, 61, 62). Die Therapie des Raynaud Phänomens und der DU erfolgt mit Calcium-Kanal-Blockern, Prostaglandinen, alpha-1-Rezeptorantagonisten, Pentoxifyllin sowie Endothelin-Rezeptor-Antagonisten. Calcium-Kanal-Blocker der Dihydropyridin Familie zeigen nur eine geringe Wirkung auf die Schwere und Frequenz des Raynaud Phänomens (60). Diese lassen sich durch Prostaglandin-Analoga wie Ilomedin signifikant reduzieren (32). Außerdem fördert Ilomedin die Heilung von DU (32, 56). Die EULAR empfiehlt die Verwendung von Calcium-Kanal-Blockern der Dihydropyridin Familie als First-Line Therapie und Prostaglandin-Analoga (z.B. Ilomedin) bei schwerer Raynaud Symptomatik. Endothelin-Rezeptorantagonisten, hier ist Bosentan als einziges Präparat in Deutschland bei SSC zugelassen, sind hier vor allem bei Patienten mit rezidivierenden digitalen Ulzerationen anzuwenden (56). Außerdem scheinen Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten eine Wirksamkeit beim Raynaud Phänomen zu zeigen (56).

1.6.4.2. Pulmonal arterielle Hypertonie (PAH)

Anders als beim Raynaud Phänomen haben die Endothelinrezeptor-Antagonisten wie Bosentan bei der Behandlung der PAH einen hohen Stellenwert. Sie weisen eine gute Evidenz für Wirksamkeit und einen wesentlichen Nutzen auf (61). Eine Verbesserung des Überlebens bei Patienten mit fortgeschrittener PAH ist in der Literatur beschrieben (62). Andere Therapieoptionen sind die Phosphodiesterase-Hemmer (vor allem Sildenafil) und die Prostaglandin-Analoga. Beide verbessern die Hämodynamik und die Belastbarkeit der Patienten. Weiterhin ist je nach Konstellation eine Kombination der oben genannten Substanzenklassen möglich (32, 56).

1.6.4.3. Interstitielle Lungenerkrankung

Zur Therapie der ILD werden Cyclophosphamid und Mycophenolat von der EULAR empfohlen (56). Ersteres wird vor allem bei schwerem bzw. aggressivem Verlauf

Systemsklerose

eingesetzt. Mehrere Studien konnten seine Effektivität bei SSc-ILD nachweisen (11, 65, 83, 87). In Kombination mit niedrig dosierten Steroiden zeigt es besonders bei aktiver Krankheit eine gute Wirkung (102). Mycophenolat seinerseits wird bei milderem Verlauf eingesetzt und eignet sich gut als Erhaltungstherapie (83). Auch hier ist eine gute Wirkung sowohl auf pulmonale als auch kutane Manifestationen bekannt (6, 7, 9, 19, 20, 50, 53, 83).

1.6.4.4. Kardiale Komplikationen

Zur Therapie der kardialen Komplikationen der systemischen Sklerose fehlen Daten. Auch von der EULAR gibt es keine diesbezügliche Empfehlung (56). Bei Mikrovaskulopathie erweisen sich Kalziumkanalblocker der Dihydropyridin Familie als effektiv (103, 104). Sie führen durch Erhöhung der myokardialen Perfusion zur Besserung der Kontraktilität (104). Eine Kombination mit ACE-Hemmern kann bei schwerer Konstellation angestrebt werden. Antiarrhythmika wie Amiodaron werden bei Herzrhythmusstörungen eingesetzt. Immunsuppressiva sind bei florider Myokarditis bzw. symptomatische Perikarditis einzusetzen (32).

1.6.4.5. Renale Komplikationen

Die Therapie der renalen Komplikationen ist aufgrund der sonst hohen Mortalität mit großer Sorgfalt anzugehen. Vor allem die SSc induzierte renale Krise bedarf einer hohen Aufmerksamkeit, da sie v.a. zu einer frühen Mortalität führt (123). Hier werden ACE-Hemmer eingesetzt (56). Sie führen zur Verbesserung des Überlebens (88). Bei persistierender arterieller Hypertonie können sie mit Kalziumkanalblocker kombiniert werden.

1.6.4.6. Myositis und Arthritis

Bei der Myositis zeigen Kortikosteroide eine gute Wirksamkeit (97). Low Dose sind bei positiven Anti-PM/Scl-70 Antikörper empfohlen. Hohe Dosen sollten nur bei histopathologisch gesicherter inflammatorischer Myopathie verwendet werden (97). Intravenöse Immunglobuline können auch eingesetzt werden (98).

Zur Behandlung der Arthritis bzw. inflammatorischen Arthropathie fehlen randomisierte Studien (116, 117). Es wird MTX in Kombination mit low dose Cortison eingesetzt (117).

1.6.4.7. Intestinale Störungen und Reflux

Zur Vermeidung der Refluxösophagitis und ihrer Folgen aufgrund sekundärer Motilitätsstörungen des Ösophagus, werden bei vorliegenden Beschwerden Protonenpumpen-Inhibitoren (PPIs) langfristig mit gutem Erfolg eingesetzt. Bei intestinaler Dysmotilität können motilitätsteigernde Mittel wie Metoclopramid sowie Octreotid eingesetzt werden (89, 110). Hochgradige Stenosen sollten chirurgisch versorgt werden. Bei bakteriell bedingter Malabsorption sollten Breitband Antibiotika verwendet werden (56) um die bakterielle Fehlbesiedlung zu reduzieren.

Prospektive Studien konnten keine signifikante Erhöhung des Überlebens durch die medikamentöse Therapie allein zeigen (3). Am effektivsten ist die Therapie, wenn innerhalb der ersten drei Jahre ab dem Auftreten der ersten Hautmanifestation begonnen wird (4).

1.6.5. Stammzelltransplantation

Die derzeit effektivste Therapie der progressiven Systemsklerose stellt die autologe Stammzelltransplantation dar. 2011 konnte in der randomisierten ASSIST-Studie eine deutliche Überlegenheit gegenüber der Cyclophosphamid-Stoßtherapie gezeigt werden (2). Die europäische ASTIS Studie (55) beschreibt ähnliche positive Effekte sowohl auf die Lungenfunktion und die Haut, als auch auf die Mikrovaskularisierung. Diesen Effekt konnten auch andere Fallserien (31) beobachten. Bedacht werden muss hierbei die relativ hohe therapieassoziierte Mortalität.

1.6.6. Weitere Therapieoptionen

Die antifibrotische Therapie stellt einen weiteren Ansatzpunkt dar. Sie ist sehr komplex und richtet sich nach der Pathogenese. Monoklonale Antikörper wie CAT-192 (Metelimumab: IgG4), gerichtet gegen TGF- β 1 und Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Imatinib finden hier in experimentellen Ansätzen Anwendung (7, 14, 32). Es gibt nur wenige Daten zu diesem Ansatz bei systemischer Sklerose, da Studien zu Evaluation ihrer Wirksamkeit und Verträglichkeit noch laufen bzw. keinen ausreichenden Effekt

Systemsklerose

aufwiesen (14). Im Gegensatz dazu stellt die B-Zell-Depletion durch Rituximab einen optimistischen Therapieansatz bei SSc Patienten dar (14). Sie wird gut vertragen und führt zur klinischen Besserung der Haut, der muskuloskeletalen Manifestation und auch der Lungenmanifestationen. (119). Der IL-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab wird derzeit in Phase III Studien bei SSC getestet. (118). Zu beiden Substanzen liegen aktuell noch keine ausreichenden Daten zur Effektivität vor.

1.6.7. Nicht medikamentöse Therapie

Von großer Wichtigkeit sind zusätzliche, nichtmedikamentöse Therapien, wie Patientenschulung, Ergo- und Physiotherapie. Letztere trägt synergistisch mit der Lymphdrainage zur Verbesserung der Lebensqualität der Patienten bei. Ziele der Therapie sind vor allem die Verhinderung von Bewegungseinschränkungen durch Kontrakturen und die Verbesserung der Atmungstechnik. Die Patientenschulung beinhaltet allgemeine Maßnahmen wie:

- Kleine Mahlzeiten bei bestehendem Reflux,
- Aufrechtes Sitzen nach den Mahlzeiten um Regurgitationen aufgrund Motilitätsstörungen der Speiseröhre zu vermeiden,
- Konsequenter Kälteschutz um das Risiko des Raynaud-Phänomens zu reduzieren,
- Regelmäßige und intensive Zahnhygiene.

1.7. Ziele dieser Arbeit

An unserem Zentrum werden zwei therapeutische Ansätze bezüglich der Verwendung von Mycophenolat bei SSc Patienten verfolgt. Es wird entweder in Anschluss an eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid als Erhaltungstherapie, oder, bei frühen Formen der Erkrankung mit prognostisch als günstiger einzuschätzendem Verlauf, von Anfang an als Basistherapeutikum eingesetzt. Diese Analyse soll retrospektiv die Effektivität und Verträglichkeit dieser Therapieoption bei der Systemsklerose untersuchen.

2. Material und Methodik

2.1. Patientenauswahl

In diese retrospektive Analyse wurden alle Patienten mit einer systemischen Sklerose, limitierter und diffuser Verlaufsform, welche jemals mit Mycophenolat-Natrium oder Mycophenolatmofetil behandelt wurden, eingeschlossen.

Erhoben wurden Daten zu Alter und Geschlecht, dem Alter bei Erstmanifestation und bei Erstdiagnose und den viszerale Manifestationen (PAH, Alveolitis, Lungenfibrose; Nierenbeteiligung; kardiale Beteiligung; Skelettmuskulatur; Gastrointestinale Störungen), sowie der Autoantikörperkonstellation.

Vorthérapien inklusive der Anzahl der Cyclophosphamidgaben, Therapieabbrüche oder -pausen der Mycophenolattherapie und deren Ursache (Ineffektivität bzw. Nebenwirkungen) und anschließende Ersatztherapien wurden erfasst.

Die Nachbeobachtungszeit (Follow Up), wurde definiert als Zeit in Monaten vom Beginn der Mycophenolattherapie bis zum letzten Besuch. Die Therapiezeit wurde definiert als Zeitraum in Monaten zwischen Beginn und Ende der Therapie mit MMF.

Aufgrund der Annahme, dass eine Effektivität von MMF erst ab einer Einnahmedauer von mindestens 8 Wochen zu erwarten ist, wurden Patienten mit kürzerer Einnahmedauer bei der Auswertung der Effektivität ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 52 Patienten therapiert. Diese wurden in zwei Gruppen aufgeteilt:

- Gruppe 1: Patienten mit Cyclophosphamid als Induktions- und Mycophenolat (Mycophenolatmofetil=MMF oder Mycophenolatnatrium=MS) als Erhaltungstherapie;
- Gruppe 2: Mycophenolat (MMF oder MS) als primäre Basistherapie ohne vorangegangene CYC Therapie.

2.2. Verlaufparameter

Erhoben wurden die Werte zu insgesamt sieben Zeitpunkten. Der Zeitpunkt T0 entspricht dem Ausgangswert zu Therapiebeginn mit Mycophenolat. T1 erfolgte nach 6

Material und Methodik

(+/-4) Monaten, T2 nach 12 (+/-4) Monaten also nach einem Jahr, T3 nach 24 (+/-6) Monaten, T4 nach 36 (+/-6) Monaten, T5 nach 48 (+/-6) Monaten und T6 nach 60 (+/-6) Monaten.

Als Verlaufsparemeter wurden der modifizierte Rodnan Skin Score (Spannbreite 0-51) als Maß für die Hautklosterung und die Lungenfunktionprüfung mit FVC (in % des Soll) als Maß der Restriktion, und die DLCO/VA (in % des Soll) als Maß der Diffusionskapazität herangezogen. Um das Ansprechen bzw. den Progress der Erkrankung erkennen zu können, wurden Grenzen der einzelnen Paremeter definiert. Bezüglich des mRSS gilt als Ansprechen eine Verminderung um $\geq 25\%$, bzw. als Progress eine Zunahme um $\geq 25\%$ des Ausgangswertes. Bei der Lungenfunktion erfolgt in Analogie eine Einteilung in Ansprechen bei einer Verbesserung der FVC um $\geq 10\%$ oder der DLCO/VA um $\geq 15\%$ und Progress bei einer respektiven Verschlechterung um $\geq 10\%$ oder $\geq 15\%$ des Ausgangswertes. Die Werte dazwischen wurden als stabile Erkrankung angesehen. Ansprechen und stabile Krankheitssituation gelten zusammen als Therapieerfolg. Als Endwert wird die in Prozent berechnete Verränderung bzw. der Unterschied der jeweiligen Paremeter zu ihren respektiven Ausgangswerten bezeichnet. Danach wurden zu den Zeitpunkten T1 bis T6 die Unterschiede in Prozent im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten T0 berechnet.

Ausgeschlossen bei der Verlaufsbewertung sowohl der Lungenfunktion (n=9) als auch des mRSS (n=6) wurden Patienten, bei denen keine Ausgangswerte vorlagen. Zusätzlich ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen die Werte zu den jeweiligen Erhebungszeitpunkten nicht vorhanden waren. Dies erklärt die Diskrepanz zwischen der ursprünglichen Gesamtzahl an Patienten von 52 und die tatsächlichen Patientenzahl an den jeweiligen Zeitpunkten T0 bis T6.

Drei Patienten wurden trotz fehlendem Ausgangswert in der Verlaufsbewertung eingeschlossen. Diese hatten eine durchschnittliche Einnahmedauer von 94 Monaten. Diese sehr lange Periode ohne Pause, Umstellung oder Therapieintensivierung ist mit einem Erfolg der entsprechenden Therapie gleichzusetzen. Dementsprechend wurden sie bei den unten dargestellten Ergebnissen zu den im Verlauf als stabil bezeichneten Patienten hinzugefügt.

Ergebnisse

2.3. Statistik

Die Auswertung unserer Daten erfolgte mit Unterstützung der Medizinischen Biometrie der Universitätsklinik Tübingen mit Hilfe von SAS Jump9 win32. Als Test wurde der Student t-Test durchgeführt, $p < 0,05$ gilt als signifikant. Alle Angaben erfolgen in Mittelwert (+/- Standardabweichung).

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Von den insgesamt 52 Patienten waren 41 Frauen und 11 Männer. Das Durchschnittsalter betrug 57,26 (+/-13,92) Jahre. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation lag bei 46,58 Jahren (+/-14,78) und bei Erstdiagnose der Erkrankung bei 48,7 (+/-15,1). Zum Zeitpunkt der Therapieeinleitung waren die Patienten im Durchschnitt 53,73 (+/-14,57) Jahre alt und hatten eine Krankheitsdauer von durchschnittlich 6,88 (+/-7,68) Jahren. 60% der Patienten (n=31) litten an einer limitierten (n=29), 40% (n=21) an einer diffus-cutanen Form.

	Insgesamt (n=52)	Gruppe 1 (n=29)	Gruppe 2 (n=23)
Alter bei Therapiebeginn in Jahren	57,26	57,93 (+/- 10,89)	48,43 (+/- 16,98)
Alter bei Erstmanifestation in Jahren	46,58	52,1 (+/- 11,6)	39,86 (+/- 15,67)
Männer:Frauen	11:41	9:20	2:21
Organmanifestation in %			
- Lunge	92,3	82,75	91,3

Ergebnisse

	(n=48)	(n=27)	(n=21)
- Herz	13,46	20,69	4,34
	(n=7)	(n=6)	(n=1)
- Niere	1,9 (n=1)	3,44 (n=1)	0
- GI-Trakt	38,46	48,27	26,08
	(n=20)	(n=14)	(n=6)
- Muskulatur	9,61	10,34	8,69
	(n=5)	(n=3)	(n=2)
Vorthérapien in %	52	44,82	60,86
Autoantikörper in %			
- ANAs	86,53	79,31	95,65
	(n=45)	(n=23)	(n=22)
- Scl70	48,07	48,27	47,82
	(n=25)	(n=14)	(n=11)
- ACA	13,46	6,89	21,73
	(n=7)	(n=2)	(n=5)

Tab. 3: Epidemiologie und klinische Daten bei Baseline. Angaben als mittlerer Wert (Standardabweichung), Anzahl oder Prozent.

3.1.1. Vorthérapie

Bei 52% der Patienten (n=27) erfolgten vor dem Ausgangspunkt diverse Vorthérapien mit anderen Therapeutika. Zum Einsatz kamen: Cyclophosphamid (n=26), Kortikosteroide (n=16), Methotrexat (n=5), Azathioprin (n=3), D-Penicillamin (n=3), Cyclosporin A (n=2), Hydroxychloroquin (n=2) sowie Leflunomid (n=1).

3.1.2. Autoantikörper

Die Autoimmunserologie war bei 45 (87%) Patienten auffällig. ANAs fanden sich bei 45 (87%) Anti-Scl70-Antikörper waren bei 25 (48%) und Anti-Centromer-Antikörper 7 (13%) der Untersuchten vorhanden. Antikörper gegen Nukleoli fanden sich bei 12 (23,07%) Patienten. Weiterhin wurden Anti-U1RNP und Anti-PM/Scl Antikörper bei jeweils einem (1,9%) Patienten nachgewiesen.

Ergebnisse

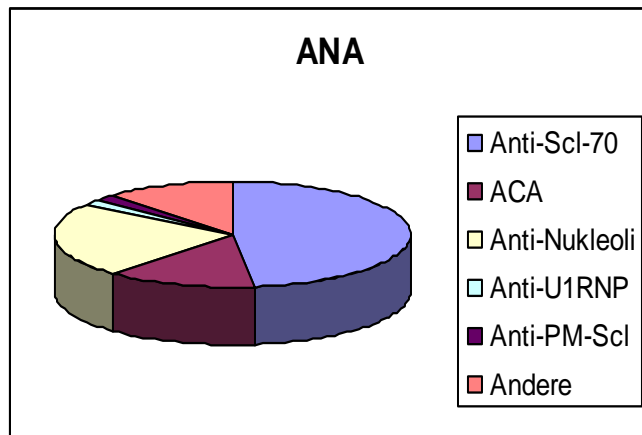


Abb. 11: Autoantikörper der untersuchten Patienten.

3.1.3. Organmanifestationen

Bei 92% (n=48) der Patienten hatte sich die Erkrankung pulmonal manifestiert. Eine Lungenfibrose wurde bei 47 (90%) der Patienten diagnostiziert. Eine Alveolitis wurde bei 23 Patienten (44%) im HRCT am Ausgangspunkt dokumentiert, eine PAH fand sich bei 9 (17%) Patienten.

Vielfältiger als bei der Lunge zeigten sich die pathologischen Veränderungen am Ösophagus, die bei 21 (40%) Patienten vor der Therapie beobachtet wurden. Am häufigsten fanden sich Motilitätsstörungen (n=16) gefolgt von Ösophagitis (n=3). Ein Barret-Ösophagus (n=1) wurde bei einem Patient dokumentiert. Die häufigste Lokalisation stellte der distale Anteil dar. Gastrointestinale Störungen machten sich klinisch bei 38% bemerkbar.

Das Herz wurde bei 7 (13%) der Untersuchten in Mitleidenschaft gezogen. Chronische lymphozytäre Myokarditiden (n=3), restriktive Kardiomyopathie (n=1), Myokardiopathie bei Mikrovaskulopathie (n=1) und Endokardfibrose waren die hier histologisch und/oder echokardiographisch dokumentierten Pathologika.

Die Skelettmuskulatur zeigte entzündliche Veränderungen bei 9,6% (n=5). Diagnostiziert wurden Myositiden (n=2), Myositis ossificans (n=1), Faszitis (n=2) und Verdacht auf Myositis (n=2)

Ergebnisse

Eine renale Krise fand sich bei keinem der Patienten in der Vorgeschichte. Stattdessen äußerte sich die renale Beteiligung in Form der malignen Nephrosklerose bei einem Patient.

3.2. Therapien

Die Patienten der ersten Gruppe mit Cyclophosphamid als Induktionstherapie, bekamen stoßweise im Durchschnitt 9,6 (+/-4,3) Gaben in der 750mg/m² Dosierung.

Mycophenolat wurde von allen 52 Patienten eingenommen, 28 erhielten Mycophenolatmofetil und 24 Mycophenolatsodium. Mycophenolat wurde im Durchschnitt 40,3 (+/-34,6) Monate eingenommen. Die Therapie wurde bei insgesamt 18 abgebrochen oder pausiert (n=1).

Dies erfolgte aufgrund von Ineffektivität bei 11,5% (n=7), unerwünschter Arzneimittelwirkung (n=4), versehentlichem Absetzen (n=2), Komorbidität wie Mammakarzinom, Kachexie, Operation und planmäßig zur anschließenden Stammzelltransplantation.

28 (53,8%) Patienten nahmen Mycophenolatmofetil (MMF; CellCept) ein. Die mittlere Dosis lag bei 1722,2 mg/Tag (+/-525 mg) und die durchschnittliche Einnahmedauer betrug 47,0 (+/-39,7) Monate. Insgesamt 9 Patienten beendeten oder pausierten die Therapie mit MMF. Bei drei wurde die Therapie aufgrund unerwünschter Wirkungen abgesetzt, von denen wiederum bei zweien eine Umstellung auf Mycophenolatsodium erfolgte. Abgebrochen bzw. beendet wurde MMF bei 6 Patienten; drei wegen Ineffektivität, zwei wegen Komorbidität, und jeweils einmal wegen Kachexie, Komorbidität und das Auftreten eines Mamma-Ca mit konsekutiver Operation.

Mycophenolatsodium seinerseits bekamen 24 (46,2%) Patienten in einer durchschnittlichen Dosierung mit 1231,7 mg/Tag (+/-346,5). Die mittlere Einnahmedauer betrug 32,8 (+/-26,3) Monate. Bei insgesamt 9 Patienten wurde die Therapie beendet oder pausiert. 4 beendeten die Therapie wegen Ineffektivität.

	Gesamt (n=52)	MMF	MS
Dosis		1722,2 mg/d (+/-	1231,7 mg/d (+/-

Ergebnisse

		525)	346,5)
Dauer in Monaten	40,3 (+/- 34,6)	47 (+/- 39,7)	32 (+/-26,3)
Abbruch	18	9	9
-Ineffektivität	7	3	4
-UAW (Gastrointestinale)	4	3	1
-Versehentlich	2	0	2
-Komorbidität	2	2	0
-Mamma-Ca	1	1	0
-Operation	1	0	1
-Planmäßig	1	0	1

Tab. 4: Gründe für das Absetzen von MMF/MPA, Vergleich der beiden Gruppen. Angabe in Mittelwert (+/- Standardabweichung) oder Anzahl.

3.2.1. Therapie bei Ineffektivität

Die Therapie mit Mycophenolat wurde bei insgesamt 7 Patienten aufgrund von Ineffektivität abgebrochen. Konsekutiv dazu wurde die Therapie intensiviert. Dies erfolgte hauptsächlich mit Cyclophosphamid unter unterschiedlichen Szenarien: CYC allein (n=1), CYC gefolgt von MMF (n=1) oder MS (n=3).

Bei zwei Patienten wurde zur Eskalation bei Therapieversagen die hämatopoetische Stammzelltransplantation im Anschluß zur CYC-Induktion durchgeführt.

	Gesamt	Gruppe1	Gruppe2
CYC	1	1	0
CYC-MMF	1	1	0
CYC-MS	3	3	0
Stammzell-TX	3	1	2

Tab. 5: Verwendete Therapie bei Ineffektivität.

3.2.2. Verträglichkeit

Ergebnisse

Insgesamt wurde Mycophenolat gut vertragen. Ein Abbruch der Therapie wegen unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Sinne von gastrointestinalen Beschwerden fand bei 4 Patienten statt. Drei davon waren unter MMF. Bei zwei von diesen konnte erfolgreich auf Mycophenolsäure (Myfortic®) umgestellt werden, während beim dritten die Therapie nach insgesamt vier monatiger Einnahmedauer abgesetzt und nie wieder begonnen wurde. Dies geschah ebenso bei der Patientin unter Mycophenolsäure. Es wurde während der gesamten Beobachtungszeit von 35 Monaten nach Abbruch keine weitere Therapie durchgeführt, da die Patientin einen stabilen Verlauf zeigte.

Drei Patienten, die MS erhielten, wechselten zu MMF. Zwei davon aus unbekanntem Grund und einer wegen einer nicht infektiösen Myokarditis.

3.3. Verlauf unter MMF/MS Therapie

3.3.1. mRSS

Zu Therapiebeginn lag der Mittelwert des mRSS bei 9,8 (+/-7,9). Zum Zeitpunkt T1 (n=44) betrug er 7,9 (+/- 6,1). 27 (61,4%) Patienten waren gemäß den oben genannten Erläuterungen stabil. Eine klinisch signifikante Besserung, d.h. eine Verminderung des modifizierten Rodnan Skin Score um $\geq 25\%$ des Ausgangswertes T0, zeigte sich bei 14 (31,8%) Patienten. Ein Progress der Erkrankung, sprich eine Zunahme des mRSS um $\geq 25\%$ des Basiswertes T0, zeigte sich bei 3 (6,8%) Patienten. Insgesamt war die Therapie bei 41/44 (93,2%) erfolgreich (stabiler und Verbesserter Zustand). Der mRSS verbesserte sich durchschnittlich um 19% bzw. 1,9 Punkten (95% Konfidenzintervall [-3,14; -0,59], p=0,0051).

Ergebnisse

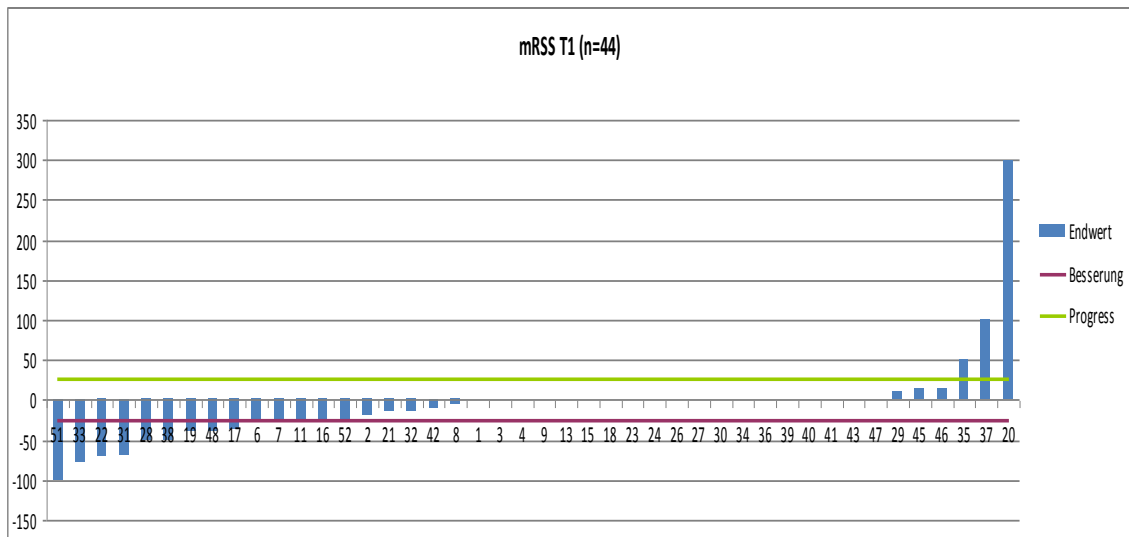


Abb. 12: Verlauf mRSS T1 (6 Monate nach Beginn mit Mycophenolat). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Am T2 (n=40) waren 47,5% (n=19) der Patienten stabil. Eine Besserung zeigte sich bei 15 (37,5%). Die übrigen 6 (15%) erlitten eine kutane Progredienz der Systemsklerose. Der Mittelwert änderte sich in Vergleich zu T1 fast nicht und betrug 7,9 (+/-6,9). Insgesamt war die Therapie bei 34/40 (85%) erfolgreich. Zu diesem Zeitpunkt zeigte sich eine Verminderung des mRSS im Mittel von -18% bzw. -1,75 Punkten (95% Konfidenzintervall [-3,1; -0,4], $p=0,0122$).

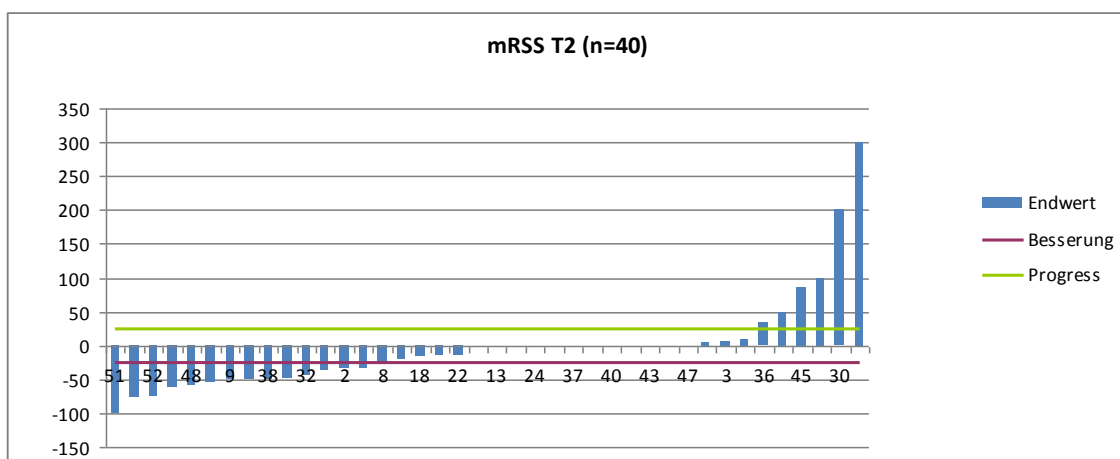


Abb. 13: Verlauf mRSS T2 (12 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Ergebnisse

Am T3 (n=32), zwei Jahre nach Therapiebeginn, zeigte sich die Krankheitsaktivität bei 11 (34,437%) der untersuchten als stabil. Bei der Mehrheit mit 59,4% (n=19) besserte sich der mRSS als Ausdruck des Therapieansprechens. Bei lediglich 2 (6,25%) Patienten verschlechterte sich die Haut deutlich. Damit war die Therapie bei 30/32 (93,75%) erfolgreich. Der gesamte Mittelwert lag mit 7,125 (+/-5,25) unter dem bei T2. Es zeigte sich eine durchschnittliche Verbesserung von -35% bzw. -3,8 Punkten (95% Konfidenzintervall [-5,87; -1,82], p=0,0005).

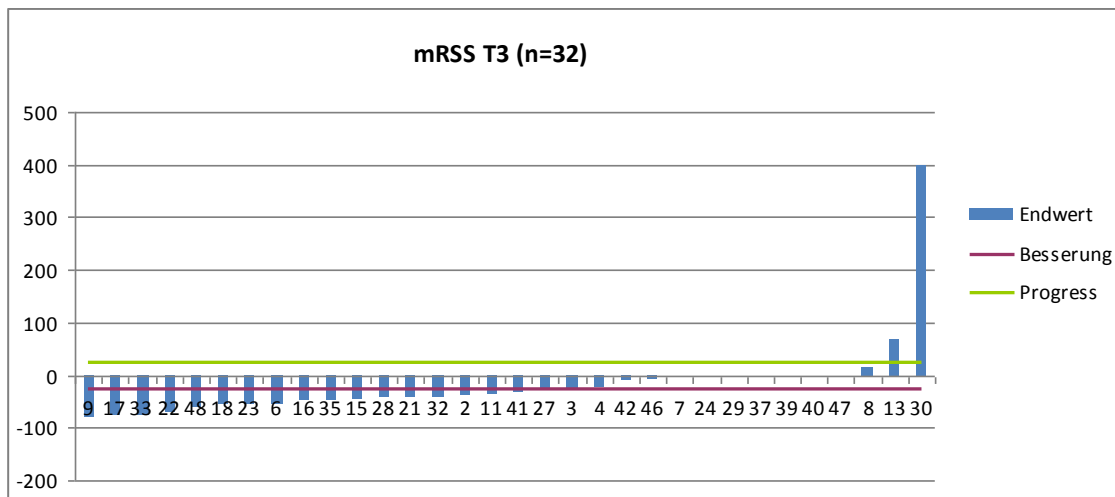


Abb. 14: Verlauf mRSS T3 (24 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Am T4 (n=20), drei Jahre nach Therapiebeginn, zeigte sich bezüglich des mRSS eine deutliche Besserung im Sinne von Therapieansprechen bei 50% (n=10) der hier Untersuchten. Stabil waren 5 (25%), bei 5 (25%) Patienten verschlechterte sich der Hautscore. Damit war die Therapie bei 15/20 (75%) erfolgreich. Der Mittelwert betrug 8,2 (+/-6,8).

Ergebnisse

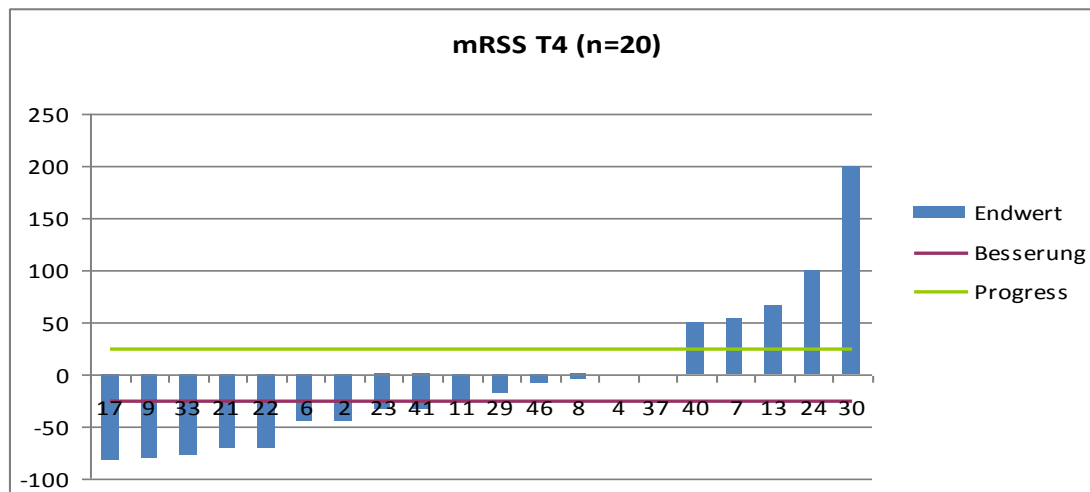


Abb. 15: Verlauf mRSS T4 (36 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Am T5 (n=13), vier Jahren post-T0, liess sich bei keinem einzigen Patienten eine relevante Verschlechterung des Hautzustandes beobachten. Der mRSS änderte sich nicht signifikant bei 7 (53,84%), und besserte sich deutlich bei 6 (46,2%). Gewirkt hat damit die Therapie bei 13/13 (100%). Hier lag der Mittelwert bei 8,69 (+/- 5,5).

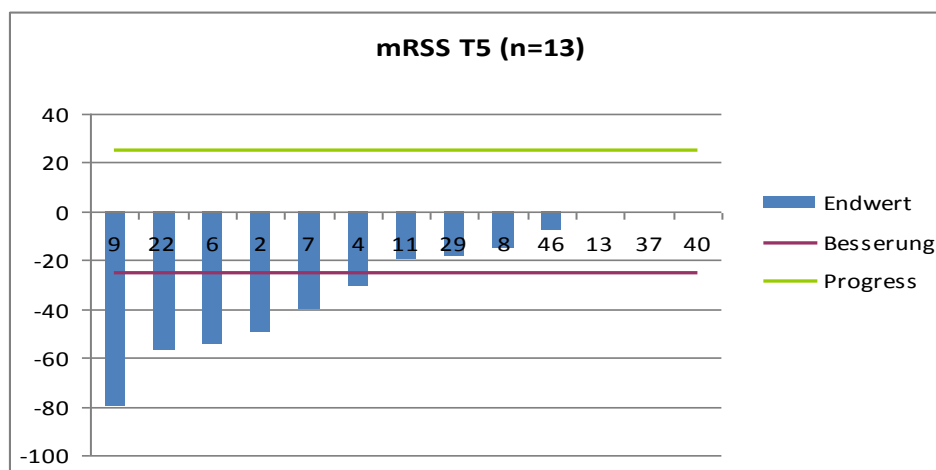


Abb. 16: Verlauf mRSS T5 (48 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Der letzte Erhebungspunkt T6 (n=10) zeichnete sich ebenso durch keinen Progress des mRSS aus. Erfolgreich war damit die Therapie bei 10/10 (100%). Die Krankheitsaktivität blieb bei 60% (n=6) der Patienten stabil. Der mRSS besserte sich

Ergebnisse

um mehr oder gleich 25% bei 40% (n=4) der hier Untersuchten. Der Mittelwert betrug hier 9,6 (+/- 5,8).

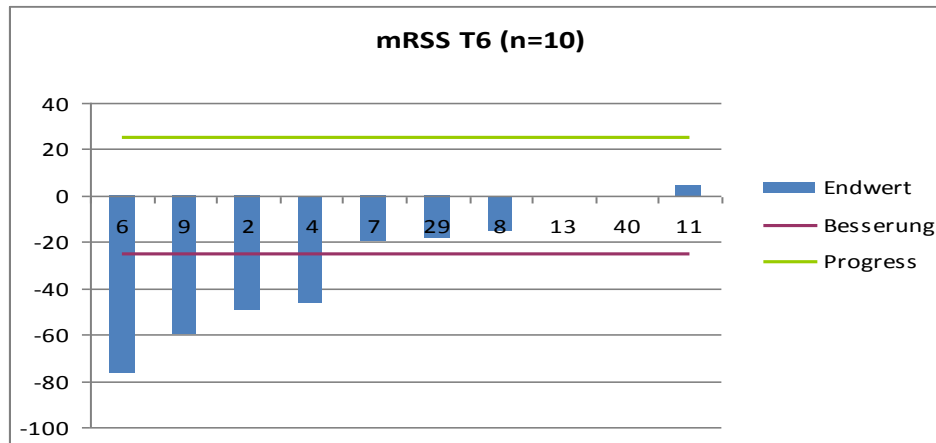


Abb. 17: Verlauf mRSS T6 (60 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

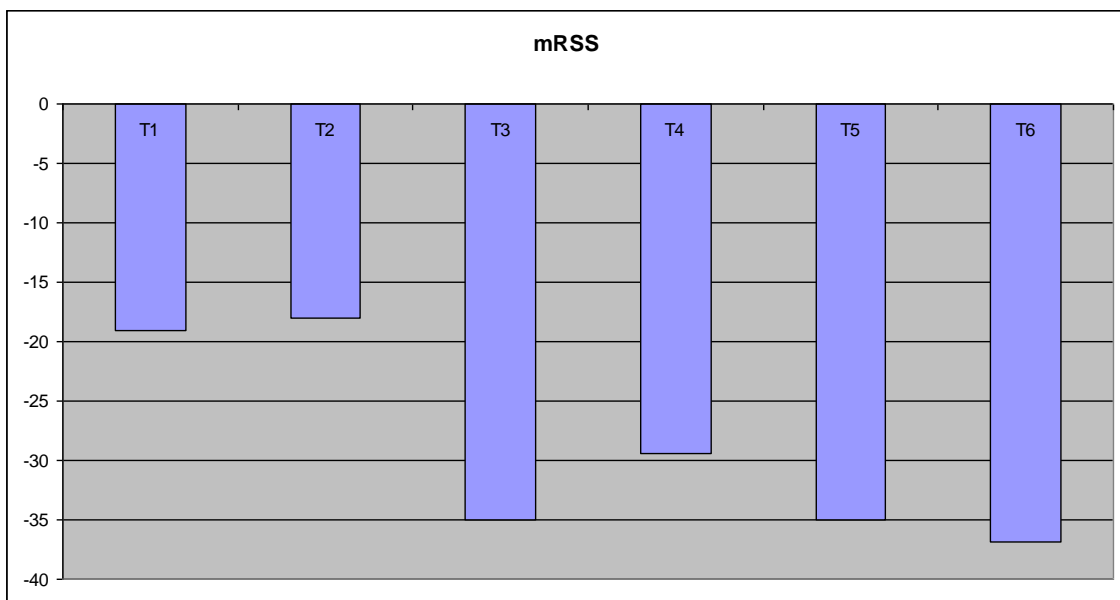


Abb. 18: Gesamter Verlauf des mRSS in relativen Werten von T1 bis T6. Die Abbildung zeigt die Verbesserung in Prozent des mRSS zu den jeweiligen Zeitpunkten, jeweils mit T0 (Baseline) verglichen.

Ergebnisse

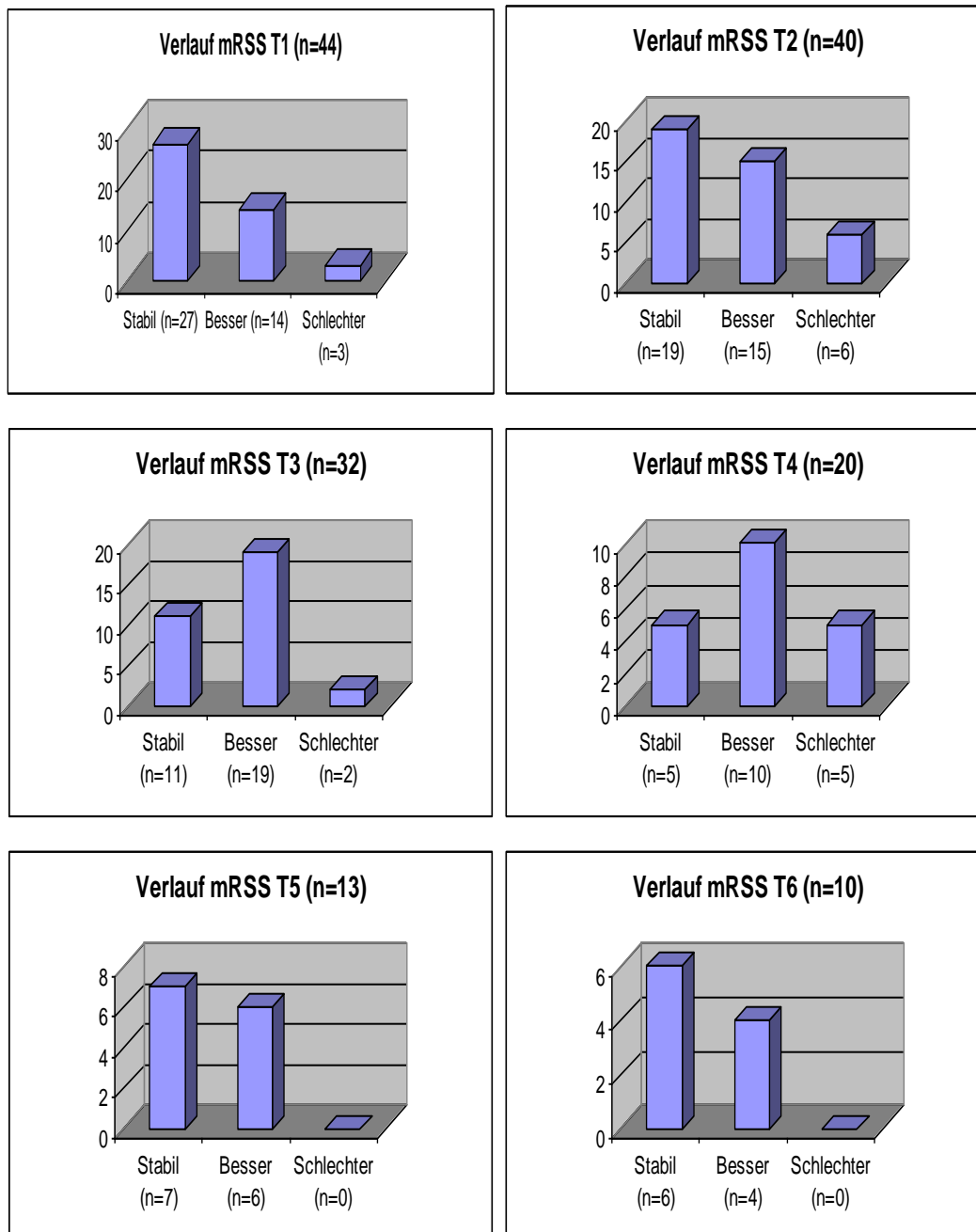


Abb. 19: Ergebnis der Patienten (gesamtes Kollektiv) bezüglich des Hautzustandes nach 6 (T1), 12 (T2), 24 (T3), 36 (T4), 48 (T5) und 60 (T6) Monaten Therapie. Besser=Verminderung des mRSS um $\geq 25\%$ des Ausgangswertes, schlechter = Zunahme des mRSS um $\geq 25\%$ des Ausgangswertes und stabil = mRSS zwischen + und -25% des Ausgangswertes.

Ergebnisse

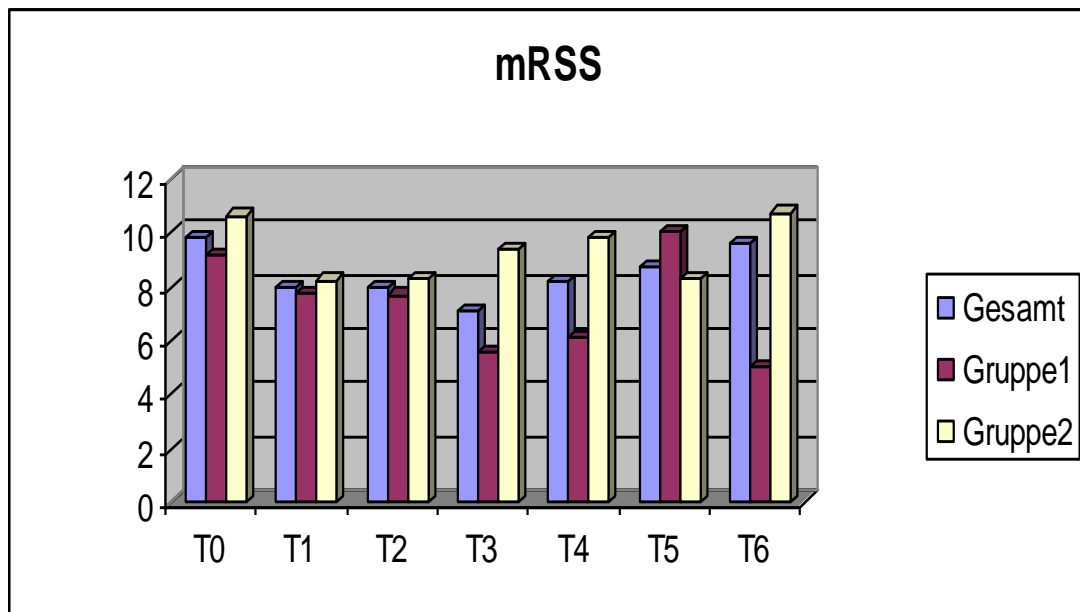


Abb 20: Gesamter Verlauf mRSS. Abszisse: Messpunkte T0-T6. Ordinate: mittlere Werte (Nicht absolute). Gruppe1: Cyclophosphamid als Induktions- und Mycophenolat als Erhaltungstherapie. Gruppe2: Mycophenolat (MMF/MS) als Basistherapie ohne vorrangigene Cyclophosphamid Induktion.

3.3.2. FVC

Am Basiszeitpunkt T0 (n=43) betrug der Mittelwert 84,97 (+/-21,) Am T1 (n=34) stieg der Mittelwert auf 86,4 (+/-23,2). Dreiundzwanzig (67,6%) Patienten waren stabil. Ein Anstieg der FVC auf mehr oder gleich 10% des Ausgangswertes T0 und damit, wie oben erwähnt als Ansprechen zu betrachten, zeigte sich bei 8 (23,5%). Lediglich 3 (8,8%) der untersuchten erfuhren einen Progress, eine Verschlechterung der FVC um mehr oder gleich 10% des Basiswertes. Damit ist die Therapie bei 31/34 (91,2%) erfolgreich gewesen. Im Mittel verbesserte sich die FVC um 3% (95% Konfidenzintervall [-1,15; 6,15], p=0,17).

Ergebnisse

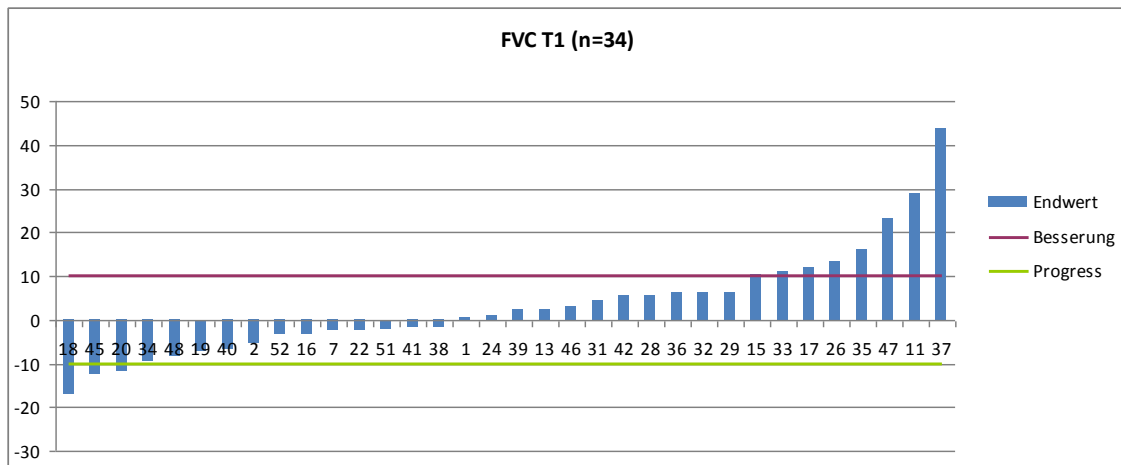


Abb. 21: Verlauf FVC T1 (6 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Ein Jahr nach Therapiebeginn, T2 (n=30), stieg der Mittelwert weiter auf 87,7 (+/-17,1). Bei 86,7% (n=26) fand sich ein gebesserter oder stabiler Befund, was als Therapieerfolg gilt. Bei 6 der 26 verbesserte sich die FVC signifikant, was eine Effektivität der Therapie bedeutet. Eine Verschlechterung der Vitalkapazität fand sich bei 13,3% (n=4) der hier im Zeitpunkt T2 beobachtete Patienten, und zwar mit gleicher Verteilung der zwei Behandlungsgruppen. Es zeigte sich insgesamt eine durchschnittliche Verbesserung der FVC um 1,5% (95% Konfidenzintervall [-1,91; 4,54], p=0,41).

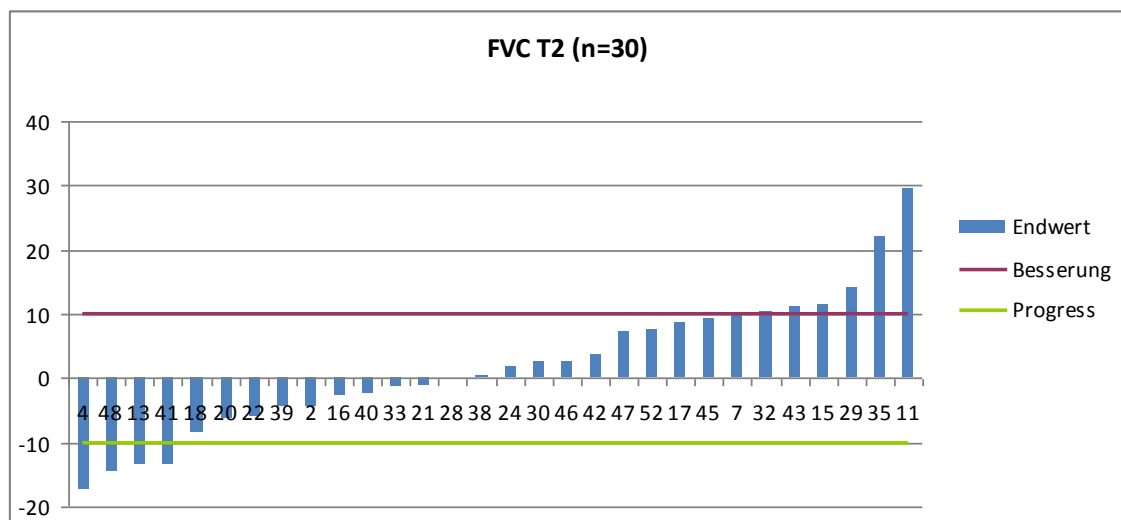


Abb. 22: Verlauf FVC T2 (12 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Ergebnisse

Zum Messpunkt T3, (n=25) nahm das arithmetische Mittel auf 89,7 (+/-19,2) weiter zu. Im Gegensatz dazu verschlechterte sich die Vitalkapazität bei 5 (20%) der hier insgesamt 25 untersuchten. Die FVC besserte sich um mehr als 10% des Ausgangswertes bei 6/25 (24%), was definitionsgemäß ein Ansprechen der Therapie bedeutet. Ein Therapieerfolg zeigte sich dementsprechend bei 20/25 (80%). Die FVC nahm im Mittel um 2% zu (95% Konfidenzintervall [-3,51; 6,99], p=0,5).

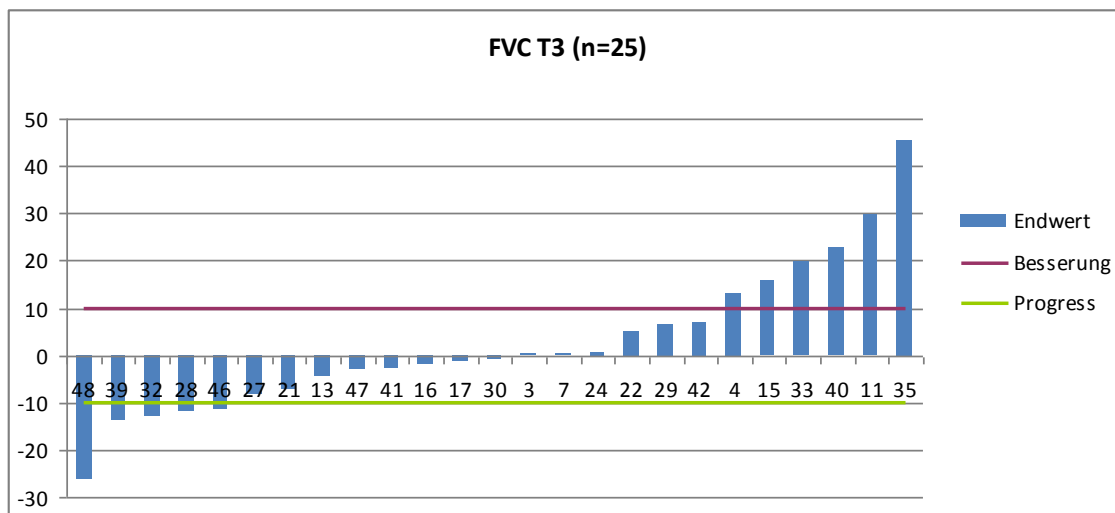
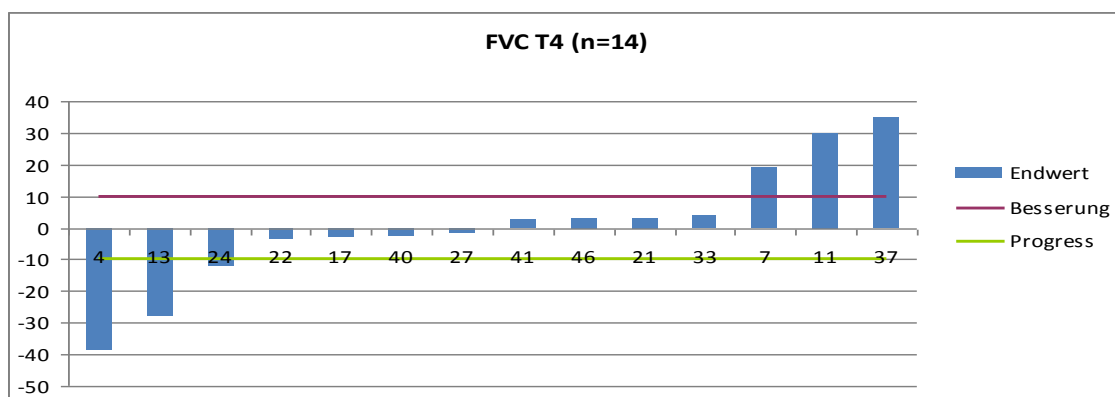


Abb. 23: Verlauf FVC T3 (24 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Drei Jahre nach T0, (n=14) betrug der Mittelwert 89,1 (+/-21,12). Insgesamt 57,1% (n=8) Patienten waren stabil. Die FVC verbesserte sich deutlich bei 21,4% (n=3) Patienten. Sie verschlechterte sich bei 21,4% (n=3). Damit war die Therapie bei insgesamt 11/14 (78,6%) erfolgreich.



Ergebnisse

Abb. 24: Verlauf FVC T4 (36 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Zum Zeitpunkt T5 (n=9) verminderte sich der Mittelwert im Vergleich zu T4 und lag bei 86,5 (+/-20,6). Fünf (55,6%) Patienten zeigten bezüglich der FVC einen stabilen Zustand. Jeweils 2 (22,2%) Patienten erfuhren einen Progress und eine Besserung. Dies führt zu einem Therapieansprechen von 22% und –erfolg von 78%.

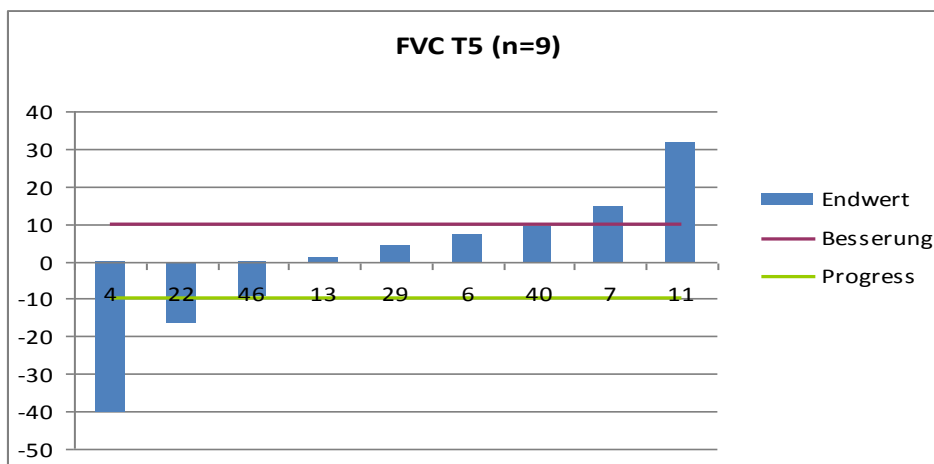
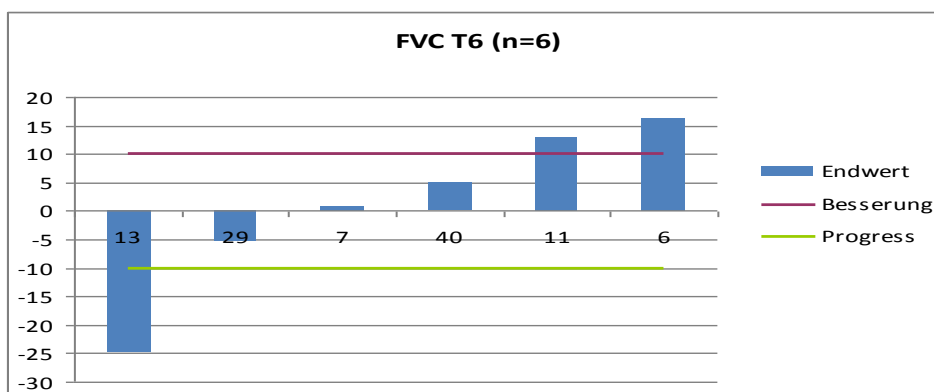


Abb. 25: Verlauf FVC T5 (48 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Der letzte Messpunkt T6, (n=6), erbrachte keinen wesentlichen Unterschied zu den vorherigen Zeitpunkten. Die FVC blieb klinisch relevant unverändert bei 50% (n=3) der Patienten. Sie verbesserte sich deutlich bei 33,3% (n=2). Eine eindeutige Verschlechterung liess sich bei einem einzigen Patient beobachten. Der Mittelwert betrug 82,7 (+/-9,9). Damit war die Therapie bei 33,3% der Patienten effektiv.



Ergebnisse

Abb. 26: Verlauf FVC T6 (60 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

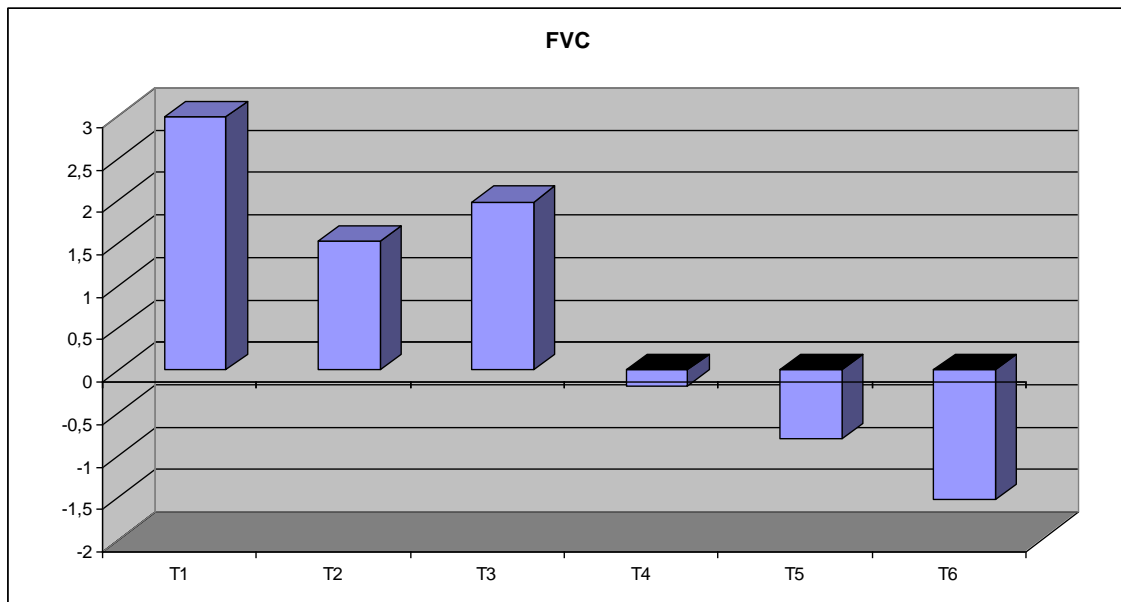
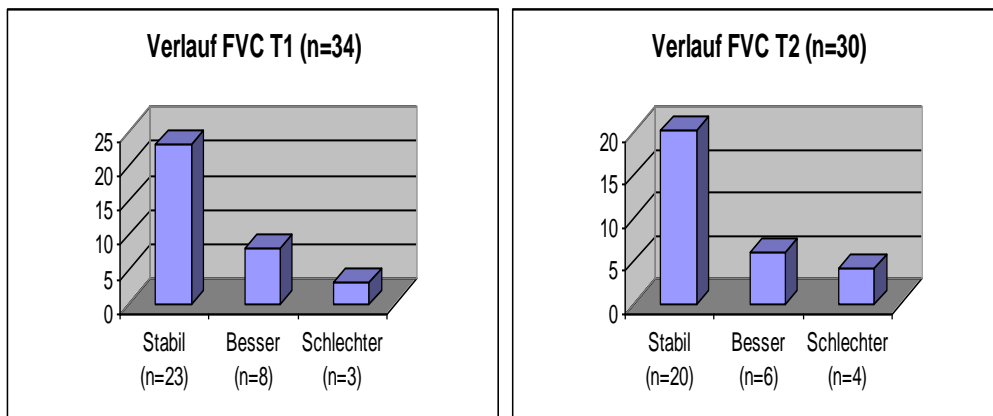


Abb. 27: Verlauf FVC in relativen Werten. Die Säulen entsprechen hier der Veränderungen der FVC in Prozent zu den jeweiligen Zeitpunkten in Vergleich zu dem Ausgangswert an T0.



Ergebnisse

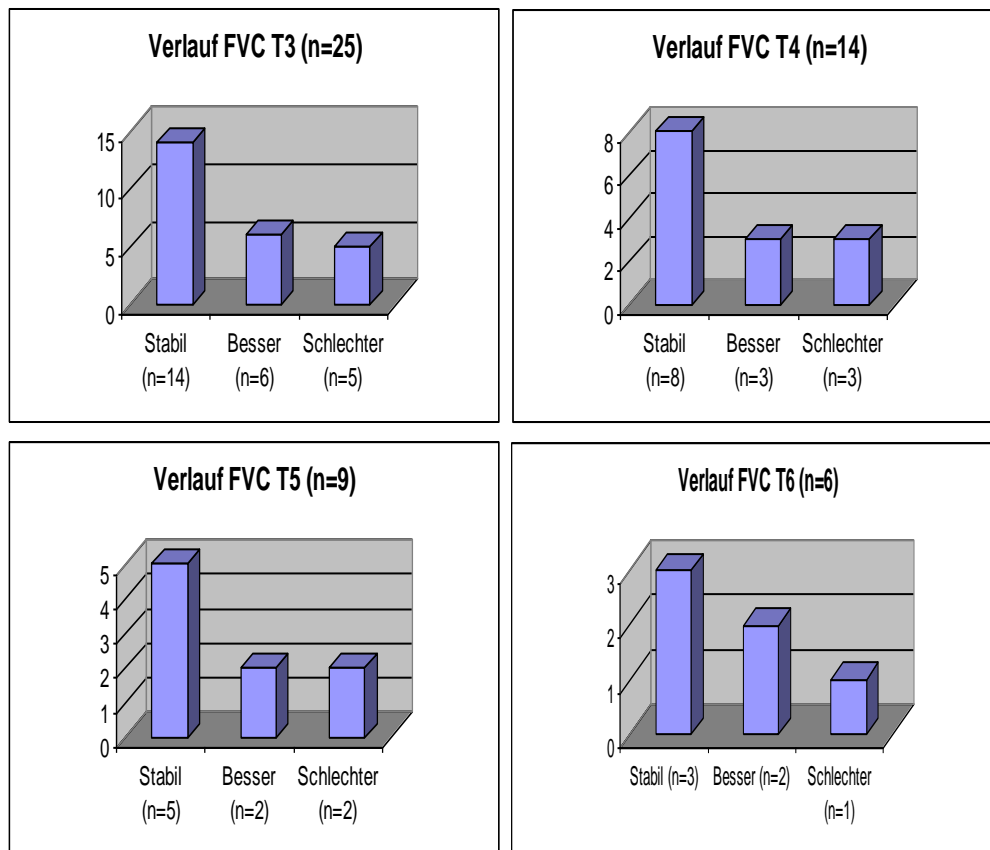
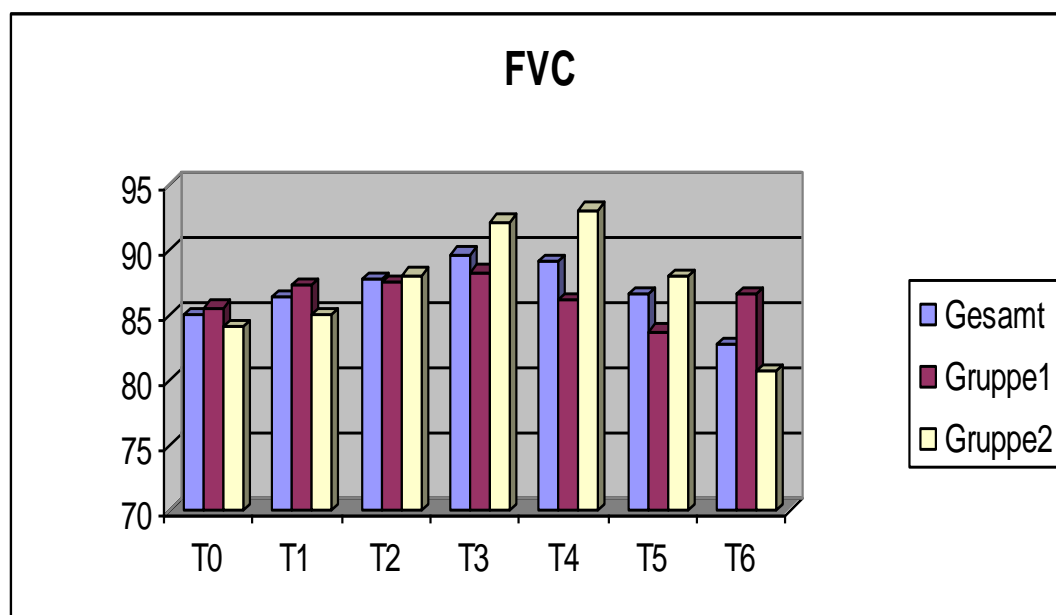


Abb. 28: Ergebnis der Patienten (gesamtes Kollektiv) bezüglich FVC nach 6 (T1), 12 (T2), 24 (T3), 36 (T4), 48 (T5) und 60 (T6) Monaten Therapie. Besser = Zunahme der FVC um $\geq 10\%$ des Ausgangswertes, schlechter = Verminderung der FVC um $\geq 10\%$ des Ausgangswertes und stabil = FVC zwischen + und -10% des Ausgangswertes.



Ergebnisse

Abb. 29: Gesamter Verlauf FVC. Abzisse: Messpunkte T0-T6. Ordinate: FVC in % des Solls. Gruppe1: Cyclophosphamid als Induktions- und Mycophenolat als Erhaltungstherapie. Gruppe2: Mycophenolat (MMF/MS) als Basistherapie ohne vorrangegangene Cyclophosphamid Induktion.

3.3.3. DLCO/VA

Der Mittelwert der in der Basiserhebung T0 untersuchten 43 Patienten betrug 76,3 % vom Soll (+/-19,6). Sechs Monate später, am T1 (n=34), verringerte er sich auf 74,6 (+/-15,1). Es zeigte sich keine klinisch relevante Veränderung der DLCO/VA bei 73,52% (n=25) Patienten. Eine deutliche Besserung des oben genannten Parameters um mehr als 15% des Ausgangswertes, was definitionsgemäß als Therapieansprechen gilt, erfolgte bei 14,7% (n=5). Die DLCO/VA verschlechterte sich bei 11,8% (n=4). Zusammengefasst war die Therapie bei 30/34 (88,2%) erfolgreich. Die DLCO verschlechterte sich hier durchschnittlich um 1% (95% Konfidenzintervall [-4,14; 2,63], p=0,65).

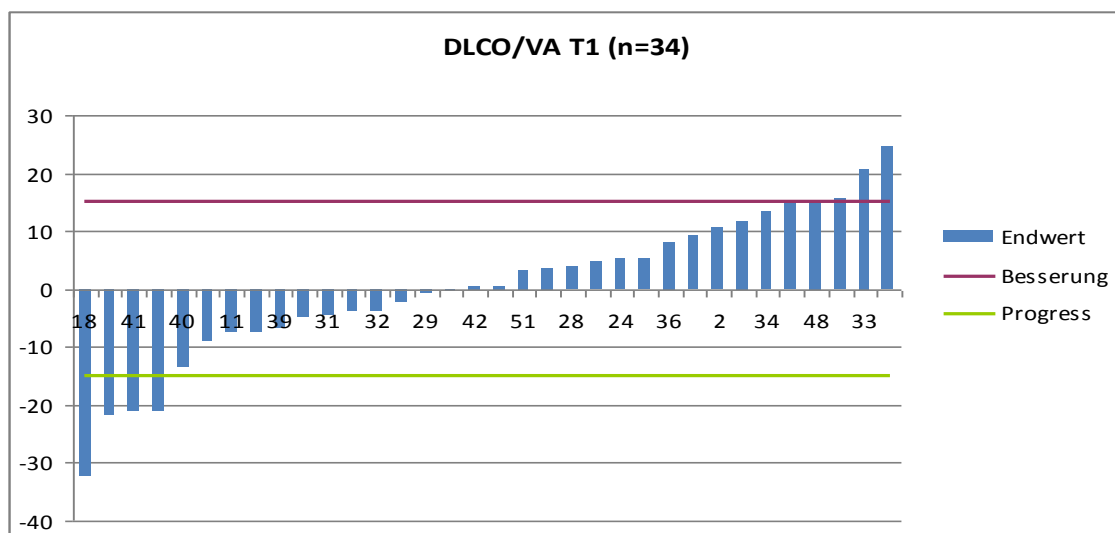


Abb. 30: Verlauf DLCO/VA T1 (6 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Zum Messpunkt T2 (n=31), ein Jahr nach Therapiebeginn blieb der Mittelwert mit 76,59% vom Soll (+/-15,5) im Vergleich zu T0 im Wesentlichen unverändert. 80,1%

Ergebnisse

(n=25) waren stabil. Die DLCO verbesserte und verschlechterte sich bei jeweils 9,7% (n=3). Damit war zu diesem Zeitpunkt die durchgeführte Therapie bei insgesamt 28/31 (90,3%) erfolgreich. Im Mittel erhöhte sich die DLCO um 0,33% (95% Konfidenzintervall [-3,19; 3,7], p=0,88).

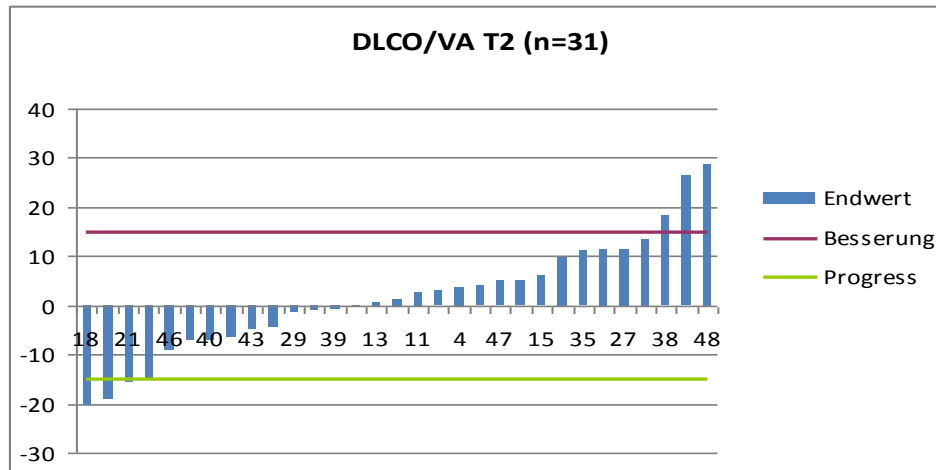


Abb. 31: Verlauf DLCO/VA T2 (12 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Zu T3, (n=26) stieg der Mittelwert auf 78,2% vom Soll (+/-14,6). Genauso wie bei den vorherigen Erhebungszeitpunkten ließ sich bei 73,1% (n=19) der Patienten keine konkrete Änderung des hier untersuchten Lungenfunktionsparameters beobachten. Dieser erhöhte sich deutlich bei 15,4% (n=4) und verschlechterte sich bei 11,5% (n=3). Dementsprechend zeigte sich ein Erfolg der Therapie bei 23/26 (88,5%) und ein Ansprechen bei 15%. Die DLCO verschlechterte sich um -0,5% (95% Konfidenzintervall [-4,86; 4,06], p=0,85).

Ergebnisse

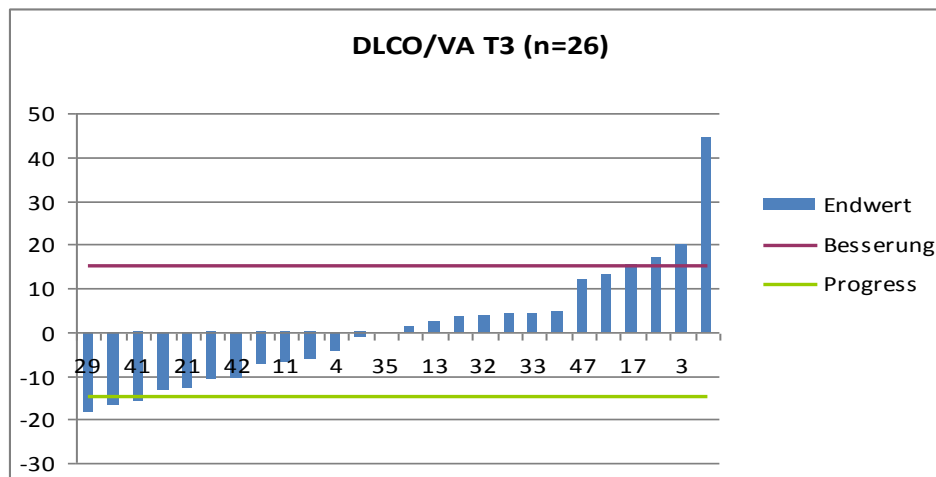


Abb. 32: Verlauf DLCO/VA T3 (24 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Vier Jahre nach T0 (T4, n=14), war der Mittelwert genauso groß (79,2% vom Soll; +/- 14,3) wie am T0. 78,6% (n=11) der hier untersuchten erlitten keinen Progress der Grunderkrankung. Dies geschah aber bei den übrigen 21,4%, (n=3). Erfolgreich war damit die Therapie bei insgesamt 11/14 (78,6%).

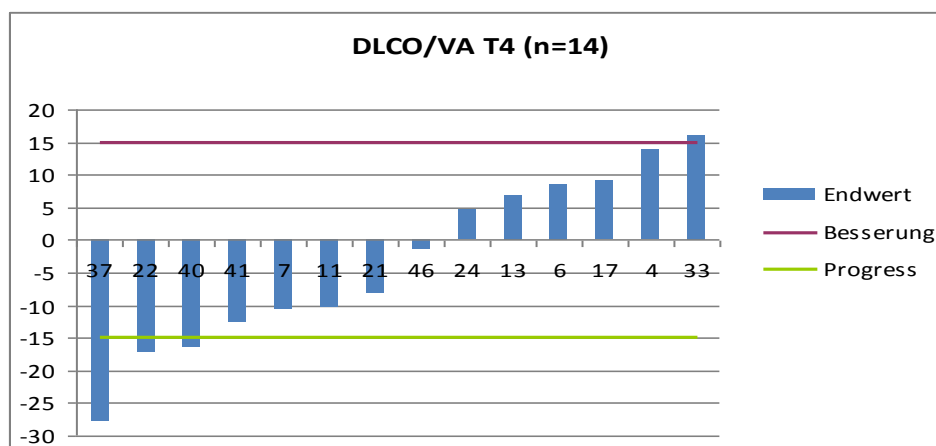


Abb. 33: Verlauf DLCO/VA T4 (36 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Am T5, (n=9), mit einem Mittelwert von 72,71% vom Soll (+/-14,3), verschlechterte sich die DLCO bei 33,3% (n=3) der Patienten. Eine deutliche Besserung zeigte sich bei 1/9. 55,6% (n=5) der hier untersuchten waren stabil. Dies bedeutet einen Therapieerfolg bei 66,7% (n=6).

Ergebnisse

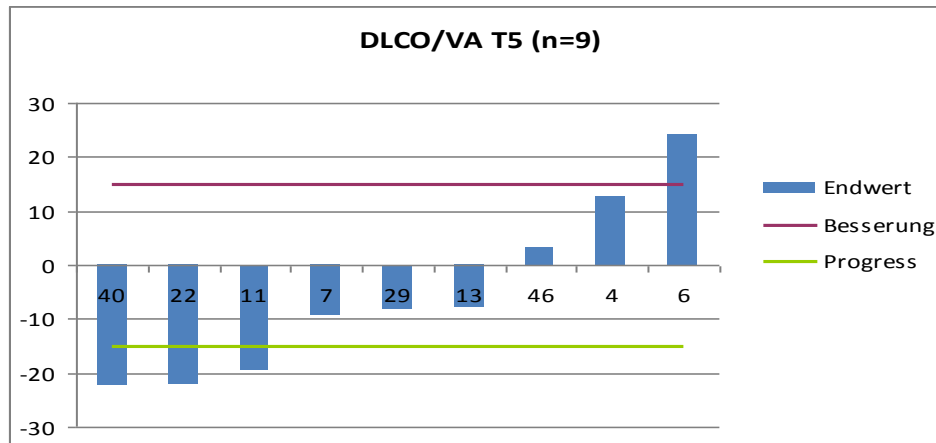


Abb. 34: Verlauf DLCO/VA T5 (48 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Fünf Jahre nach T0, am T6 (n=6), war der Mittelwert im Vergleich zu T0, deutlich kleiner und betrug 69,4% vom Soll (+/-13,1). Die Ergebnisse ähneln denen des T5: bei 33,3% (n=2) verminderte sich die DLCO um mehr als 15% des T0-Wertes. 50% waren stabil. Eine klinisch relevante Besserung erfolgte bei einem (16,7%) einzigen Patienten. Damit zeigte die Therapie bei 4/6 (66,7%) eine gute Wirksamkeit.

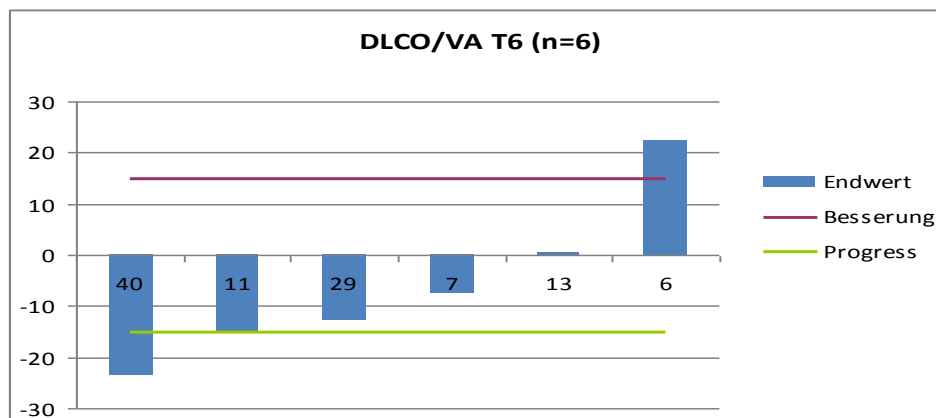


Abb. 35: Verlauf DLCO/VA T6 (60 Monate). Abzisse: Patientennummer; Ordinate: Unterschied in Prozent im Vergleich zu Baseline (als Endwert bezeichnet).

Ergebnisse

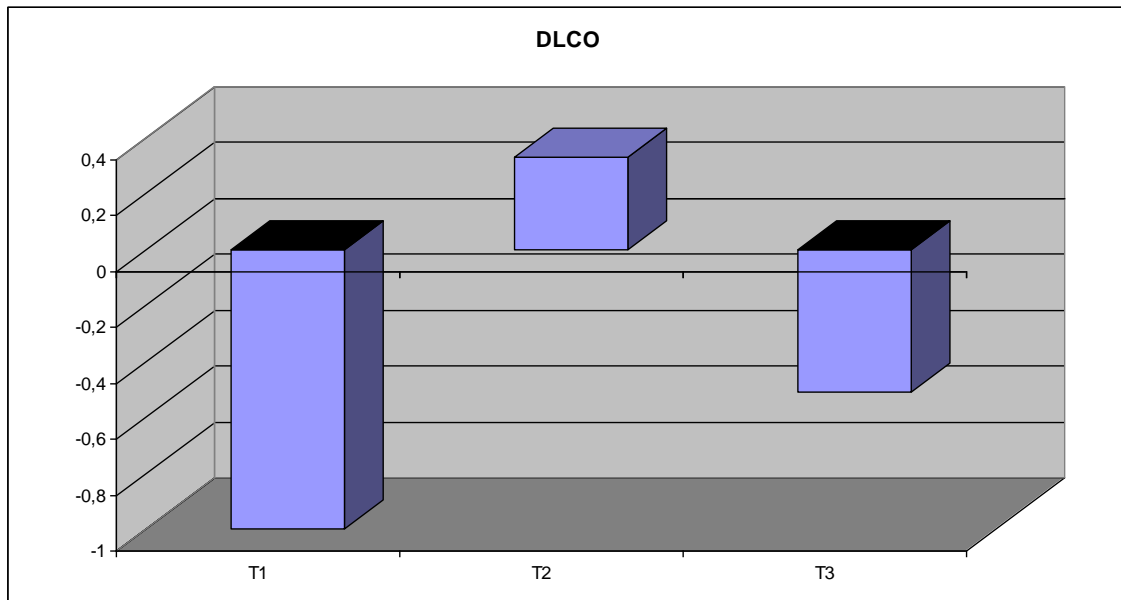
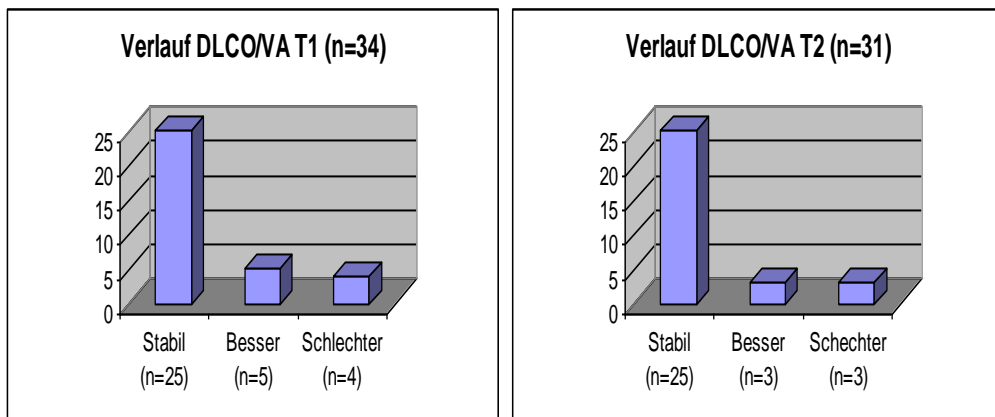


Abb. 36: Verlauf DLCO/VA in relativen Werten. Die Abbildung zeigt die Veränderung der DLCO in Prozent zu den jeweiligen Zeitpunkten jeweils mit dem Ausgangswert verglichen.



Ergebnisse

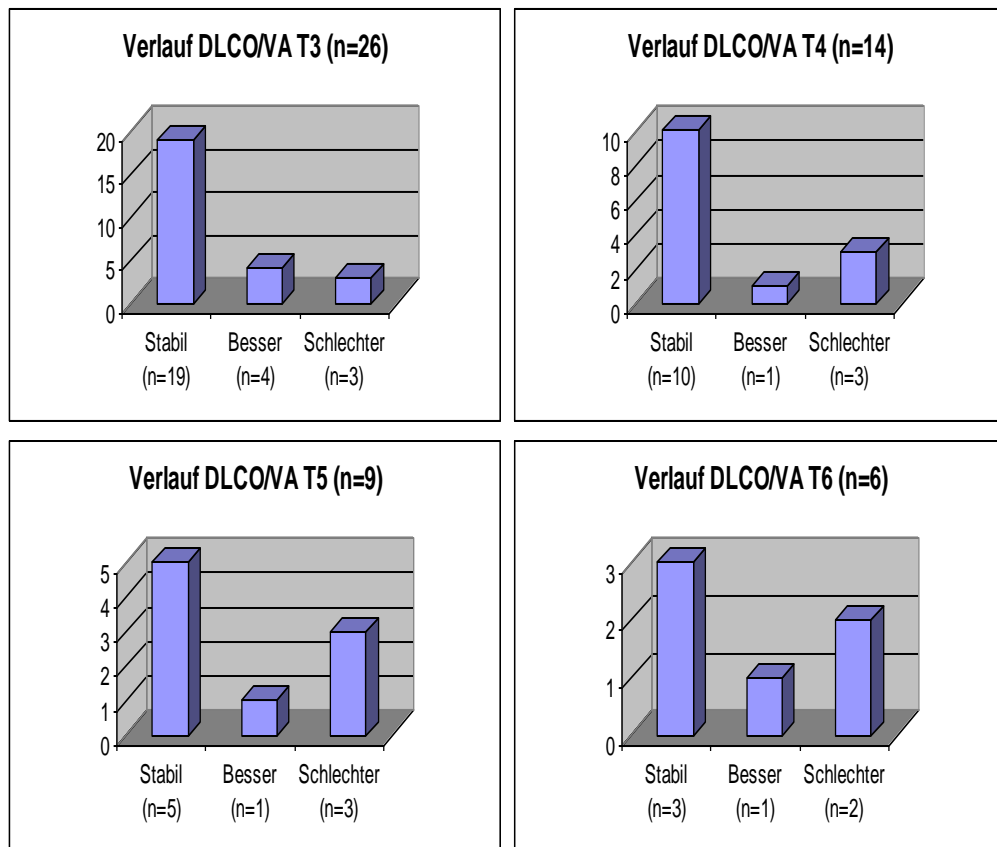
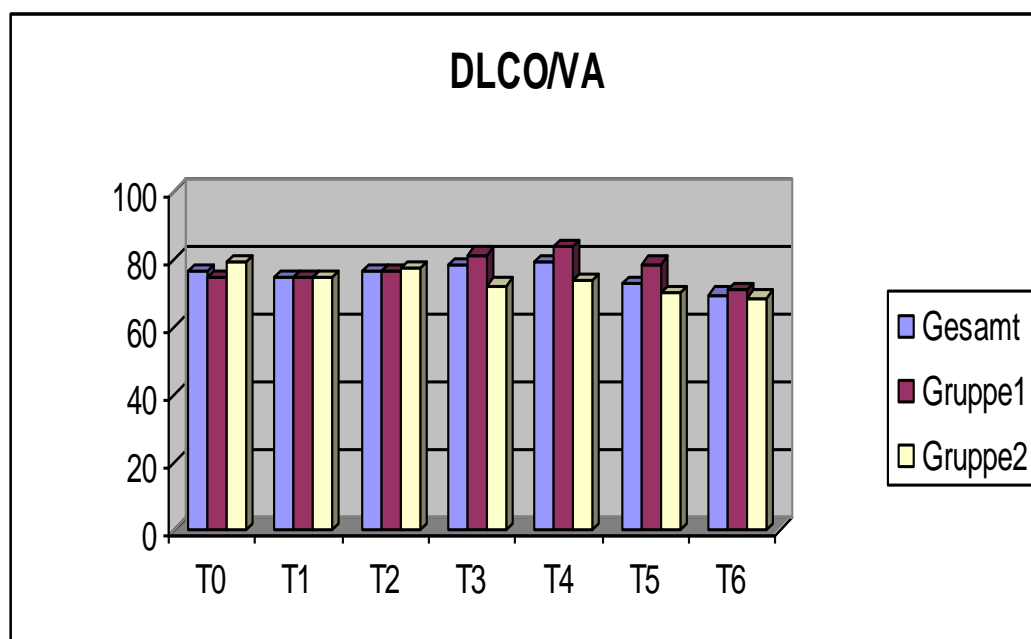


Abb. 37: Ergebnis der Patienten (gesamtes Kollektiv) bezüglich der DLCO/VA nach 6 (T1), 12 (T2), 24 (T3), 36 (T4), 48 (T5) und 60 (T6) Monaten Therapie. Besser = Zunahme der DLCO/VA um $\geq 15\%$ des Ausgangswertes, schlechter = Verminderung der DLCO/VA um $\geq 15\%$ des Ausgangswertes und stabil = DLCO/VA zwischen + und -15% des Ausgangswertes.



Diskussion

Abb. 38: Gesamter Verlauf DLCO/VA. Abzisse: Messpunkte T0-T6. Ordinate: mittlere Werte. Gruppe1: Cyclophosphamid als Induktions- und Mycophenolat als Erhaltungstherapie. Gruppe2: Mycophenolat (MMF/MS) als Basistherapie ohne vorrangegangene Cyclophosphamid Induktion.

mRSS				
	Relative Werte	Veränderung in Prozent	95% KI	p-Wert
-T1 (n=44)	-1,86	-19%	[-3,14; -0,59]	0,0051
-T2 (n=40)	-1,75	-18%	[-3,1; -0,4]	0,0122
-T3 (n=32)	-3,84	-35%	[-5,87; -1,82]	0,0005
FVC				
	Relative Werte	Veränderung in Prozent	95% KI	p-Wert
-T1 (n=34)	2,5	2,98%	[-1,15; 6,15]	0,17
-T2 (n=30)	1,31	1,52%	[-1,91; 4,54]	0,4122
-T3 (n=25)	1,74	1,98%	[-3,51; 6,99]	0,5
DLCO				
	Relative Werte	Veränderung in Prozent	95% KI	p-Wert
-T1 (n=34)	-0,75	-1%	[-4,14; 2,63]	0,6539
-T2 (n=31)	0,25	0,33%	[-3,19; 3,7]	0,88
-T3 (n=26)	-0,4	-0,51%	[-3,19; 3,7]	0,855

Tab. 6: Verlauf aller drei Parameter in Prozent, 6, 12 und 24 Monaten nach Therapiebeginn. N= Patientenzahl, p<0,05 gilt als signifikant.

4. Diskussion

Obwohl sogar in den Empfehlungen von EULAR (56) und ACR (14) aufgeführt und sehr häufig im Klinikalltag verwendet, fehlen randomisierte und kontrollierte Studien zu Mycophenolat (v.a. Mycophenolatnatrium). Derzeit sind fünf prospektive Studien (19, 20, 66, 68, 127) publiziert. Fünf retrospektive Analysen bei größeren Patientenkohorten

Diskussion

existieren (6, 7, 8, 53, 64). Diese beziehen sich alle auf Mycophenolatmofetil. Eine Metaanalyse zu beiden Präparaten bezüglich ihrer Sicherheit und Wirksamkeit bei SSc-ILD ist ebenfalls publiziert und gibt beide Präparaten als effektiv und gut verträglich an (83). In der Tat, die kumulativen Daten dieser Metaanalyse ergeben, dass MMF und MS mit einer statistisch signifikanten Verbesserung der Lungenfunktion bei Patienten mit systemischer Sklerose assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung einhergehen (83).

Die im ersten Teil der Arbeit dargestellten Gruppen, 1 (Cyclophosphamid als Induktion- und Mycophenolat (MMF/MS) als Erhaltungstherapie) und 2 (Mycophenolat allein ohne vorangegangene CYC-Induktion) können nicht direkt miteinander verglichen werden, da es sich hier um Gruppen mit sehr heterogenem bzw. unterschiedlichem Kollektiv handelt. Die Indikation zur Therapie mit Cyclophosphamid wurde bei Patienten mit aggressivem, prognostisch ungünstigem Krankheitsverlauf gestellt. Die Systemsklerose ist eine Erkrankung, die überwiegend Frauen betrifft. In unsere Analyse waren 79% der Patienten weiblich. Andere Studien zeigen ein gleiches Verteilungsmuster mit zum Teil leicht höherem Prozentualanteil (7, 53, 64). Le et al. (64) zeigten in ihrer retrospektiven Analyse zu MMF bei der diffusen kutanen Form der Systemsklerose eine ähnliche Verteilung mit 83% Frauen und einem Durchschnittsalter von 48,4 Jahren, vergleichbar auch mit dem bei Mendoza et al. (66) mit 48,6 Jahren. Unser Durchschnittsalter von 57,3 Jahren lag deutlich darüber, aber knapp unter dem von Koutroumpas et al. (7) mit 59,7 Jahren. Die mittlere Krankheitsdauer bis zum Therapiebeginn mit Mycophenolat von 6,9 Jahren befindet sich zwischen dem der oben genannten Fallserien mit Werten von 21,9 Monaten bis 7,7 Jahre. Das mittlere Alter bei Erstmanifestation von 46,6 Jahren war gleich wie das von Nyhtyanova et al. (53) von 47 und bestätigt damit die in der Literatur angegebene Erstmanifestation der Erkrankung in der vierten und fünften Dekade (23).

Die Organmanifestation vor Beginn der Therapie spiegelt das in der Literatur beschriebene Befallmuster wieder (1, 7, 14, 17, 32, 33, 53, 66, 73). Lunge, Ösophagus, der Gastrointestinaltrakt und das Herz waren die am häufigsten befallenen Organe. Auch in der multizentrischen Analyse von Walker et al. (73) an 3656 Patienten waren der Ösophagus und die Lunge die am häufigsten von der Erkrankung betroffenen

Diskussion

Organe. 92,3% (n=48/52) der hier untersuchten Patienten hatten eine Lungenbeteiligung oder eine in der Echokardiographie bzw. Herzkatheter gemessene PAH. Mit insgesamt 92% hatte unser Kollektiv einen höheren Anteil an Patienten mit Lungenbeteiligung als das von Nihtyanova et al. (53) mit 56% Pulmonalbeteiligung (Fibrose und Alveolitis). Hier ließ sich im Vergleich zu unserem Kollektiv, ein höherer Anteil an gastrointestinalen Beschwerden (78% vs 38%), Muskel- (13,8% vs 9,46%) und Nierenbeteiligung (22,9% vs 1,9%) erkennen. Die Herzbeteiligung war in unserer Kohorte mit 13,5% doppelt so hoch wie ihre von 6,4%. Kardiale Manifestationen sind häufiger bei Patienten mit muskuloskeletaler Beteiligung (97). Bei uns hatten 40% der Patienten mit Myositiden auch eine chronische SSc-assoziierte Myokarditis.

95% der Patienten mit der diffusen kutanen Verlaufsform hatten eine Pulmonalfibrose, und Anti-Scl-70 Antikörper konnten bei 61,9% nachgewiesen werden. Insgesamt sind sie in unserem Kollektiv häufiger nachgewiesen worden als beim Patientenkollektiv von Mendoza et al. (66) mit 36% sowie Nihtyanova et al. (53) mit 31,2% (32/98) und 56% Pulmonalbeteiligung. Hier waren die ACA mit 1,8% genauso häufig wie in der Analyse von Le et al. (64) aber deutlich seltener als in unserem Kollektiv (13,5%). Die bekannte Assoziation der Anti-Scl-70 Antikörper mit der dcSSc konnte auch bei uns beobachtet werden. 61,9% der Patienten mit der diffusen Form waren diesbezüglich positiv. Im Gegensatz dazu konnte die Assoziation der ACA mit der lcSSc nicht gefunden werden. ACA waren hier nur bei 19,35% des lcSSc-Kollektivs nachweisbar. Auch die in der Literatur angegebene Assoziation von Antikörpern gegen Nucleoli mit der PAH (37, 38) ließ sich in unserer Patientenpopulation nicht eindeutig beobachten bzw. verifizieren. Von den 12 (23,1%) Patienten mit Ak gegen Nucleoli hatten nur zwei eine diagnostizierte PAH.

In unserem Kollektiv trat keine renale Krise auf. Grund hierfür liegt möglicherweise in der in unserem Zentrum standardisierten prophylaktischen Gabe von ACE-Inhibitoren. Dadurch lässt sich v.a. die frühe Mortalität deutlich senken (123).

Eine Stärke dieser Arbeit ist die lange Therapiedauer unserer Studie von durchschnittlich 40,3 (+/-34,6) Monaten. Diese ist deutlich länger als die von anderen

Diskussion

Analysen mit 12 (7), 18,2 (66) und 19,2 (64) Monaten. Die mittlere Nachbeobachtung, sprich die Zeit vom ersten bis zum letzten Besuch, von 50,2 Monaten ist vergleichbar mit den anderen Analysen (7, 64, 66, 127). Dies erlaubt eine valide Betrachtung, Interpretation und Schlußfolgerung der Gesamtergebnisse.

Der mRSS, als Marker der Hautmanifestation aber auch der Krankheitaktivität im Allgemeinen, zeigte einen insgesamt positiven Verlauf. Nach 6 und 12 Monaten ließ sich in der Kohorte mit Mycophenolat ohne Induktion (Gruppe 2) eine im Durchschnitt deutliche Verminderung des Hautscores um respektive 24% bzw. 2,5 Punkte (95% KI [-5,05; 1,17], $p=0,0416$) und 19,9% bzw. 2 Punkte (95% KI [-4,71; 0,37], $p=0,0926$) konstatieren. Zu diesen Zeitpunkten verschlechterte sich die Haut bei lediglich 1/19 (5,3%) und 2/16 (12,5%). Die Therapie war damit bei 94,7% bzw. 88,2% effektiv. Auch als Erhaltung nach Cyclophosphamid (Gruppe 1) zeigte Mycophenolat eine gute Wirkung auf die Haut. Hier verschlechterte er sich bei keinem der Patienten nach zwei und sogar fünf Jahren. Im Gegenteil, er verminderte sich signifikant um 47% bzw. 5 Punkten (95% KI: [-8,23; -1,98], $p=0,0031$) im Vergleich zu Baseline und es war keine Progredienz der kutanen Sklerose bei allen nach 24 Monaten zu beobachten. Diese Besserung des mRSS erweist sich als klinisch von enormer Relevanz indem sie einer eminenten positiven dermalen Verbesserung entspricht, welche mit klarer Besserung der Lebensqualität der Patienten korreliert. Betrachtet man den Verlauf des gesamten Kollektivs, so ergibt sich eine die ersten Jahre nach Therapie stetige signifikante Verbesserung des mRSS über die Zeit. Damit war insgesamt die kutane Manifestation als Folge der Grunderkrankung durch Mycophenolat nach CYC-Induktion langfristig stabil zu erhalten. Anders sah es bei Herrick et al. (4) aus, die in ihrer multizentrischen Studie fünf Therapieprotokolle bei An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass mit zunehmender Dauer der Nachbeobachtung die „Nicht-Ansprecher“ anderen Therapien zugeführt werden und somit aus der Studie herausgenommen werden. Es kommt somit zu einer „Positiv-Selektion“ der Ansprecher und zu einer Abnahme der Patientenzahl insgesamt im Verlauf. Gleiches zeigte sich in der multizentrischen randomisierten Studie von Herrick et al. (4), die fünf Therapieprotokolle bei 147 Patienten 3 Jahre lang miteinander verglichen. Weniger als die Hälfte der Untersuchten (46,3%) beendeten die drei Jahre Beobachtungszeit, 15,6% (23/147) starben davor und 14,3% (21/147) waren

Diskussion

für die Nachbeobachtung verloren gegangen. Die Analyse ergab eine signifikante Reduktion des mRSS über die Zeit für alle Protokolle nach drei Jahren, u.a. MMF allein (entsprechend unserem Ansatz bei milderem Verlauf), mit Ausnahme des Therapieprotokolls mit CYC gefolgt von MMF (entsprechend unserem zweiten Ansatz). Dabei ist aber zu beachten, dass letzteres dieses Protokoll im Vergleich zu den anderen aus Patienten mit deutlich schwereren Organbeteiligungen bestand. Dies allein erklärt aber nicht das schlechtere Wirken auf die Haut, da das bei uns entsprechende Kollektiv (Gruppe1) wie oben erwähnt, eine im Verlauf gute kutane Wirkung zeigte. Passend hierzu zeigte die prospektive Analyse von Henes et al (127), die die Wirksamkeit von MS bei SSc-Patienten nach 12 Monaten Therapie untersuchte, insgesamt keinen Rückgang der Hautfibrose. Allerdings ließ sich eine statistisch zwar nicht signifikante, aber dem klinischen Verlauf nach relevante Verminderung des mRSS beobachten.

Hiermit bestätigt unsere Analyse die in der Literatur beschriebene positive Wirkung von MMF auf die Haut mit konsekutiver Verbesserung des mRSS (19, 20, 53, 64, 66). Historischen Daten zufolge ist der natürliche Verlauf der Haut viel progredienter und führt zu beachtlichen Behinderungen (120, 121, 122, 123). Vor allem die dcSSc erweist sich dabei als aggressiver (121). Dennoch sind einige Fälle mit spontanem Sistieren der kutanen Sklerosierung bis hin zur Besserung des Hautzustandes ohne Behandlung in der Literatur beschrieben (114). Unter allen Patienten mit schwerer Organbeteiligung weisen die mit isolierter schwerer Hautfibrosierung die höchste Überlebensrate auf. Sie beträgt kumulativ 72% nach 9 Jahren (114). Obwohl die Schwere der dermalen Veränderungen mit der viszeralen Organbeteiligung korreliert, reicht diese Korrelation allein nicht aus um eine schlechte Prognose vorherzusagen (51, 52, 114). Da aber Patienten mit schweren Organbeteiligungen eine deutlich höhere Mortalität und schlechtere Prognose aufweisen (1, 35, 36, 94, 111, 113, 114, 123), empfiehlt es sich rechtzeitig therapeutisch zu intervenieren, damit Spätschäden und Komplikationen verhindert werden können (1, 36, 37, 40, 91, 94, 105, 110, 114, 117, 122).

Auch die Ergebnisse der Lungenfunktion waren zufriedenstellend. Die ersten zwei Jahre erhöhte sich die FVC leicht, während die DLCO insgesamt konstant blieb. Sechs Monate nach Baseline erhöhte sich die FVC um 3%. Nach 12 Monaten präsentierte sich

Diskussion

ein statistisch nicht signifikanter Anstieg beider Parameter um 1,5% (95% KI: [-1,91; 4,54], $p=0,41$) und 0,33% (95% KI: [-3,19; 3,7], $p=0,88$). Bemerkenswert aber ist, dass zu den sechs Messzeitpunkten ein stabiler oder gebesserter Zustand bezüglich beider Lungenfunktionsparameter sich bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten zeigte (Siehe Abbildungen 28 und 37). Auch hier konnte unsere Analyse die in der Literatur beschriebene stabilisierende bzw. positive Wirkung von Mycophenolat (MMF/MS) auf die Lungenfunktion, sei es als Basis- oder Erhaltungstherapie nach Cyclophosphamid demonstrieren (6, 7, 8, 53, 64, 68, 83, 127). Spezifisch zu MS sind wenige Daten vorhanden (68, 83, 127). Die prospektive Pilot-Studie von Siméon-Aznar et al. (68) zeigte eine Erhöhung der FVC um 6% und konstant bleibende DLCO-Werte nach 12 Monaten. Dieses Ergebniss ähnelt dem von Gerbino et al. (6) mit Erhöhung der VC und konstant bleibender DLCO unter MMF für ≥ 6 Monate Therapie ebenso bei Patienten mit SSc-ILD. Die Autoren beschreiben den stabilisierenden Effekt von Mycophenolatsodium bei SSc-ILD. Dies bestätigt auch die 2012 publizierte Metaanalyse von Tzouvelekis et al. (83) sowohl für MMF als auch für MS bei SSc-ILD. Auch die jüngst veröffentlichte prospektive open-label Studie von Henes et al. (127) an 11 Patienten mit CT-morphologisch nachgewiesener Pulmonalfibrose zeigte entsprechendes. Es erwies sich dabei die Therapie mit MS in der initial 360 mg/d und bei guter Verträglichkeit im Verlauf 720 mg 2x/d Dosierung, als effektiv. Es konnte dadurch eine Verbesserung der FVC von 75,1% am Ausgangspunkt auf 85% nach 12 Monaten erreicht werden. Auch der systolische pulmonal arterielle Druck blieb stabil, es trat keine neue PAH auf.

Im Kontrast dazu steht der Spontanverlauf, der mit einer Verkürzung der Lebensdauer verbunden ist (120). Der systemische und rasch progressive Charakter der Erkrankung mit konsekutiver Funktionsbeeinträchtigung innerer Organe prägt den Verlauf (122). Im Fall der Pulmonalfibrose erfolgt der größte Volumenverlust innerhalb der ersten zwei Jahre (114). In der Tat ist eine Verminderung der VC um 32% innerhalb der ersten zwei Jahre nach Krankheitsbeginn zu beobachten, während das Ausmaß der Verschlechterung im weiteren Verlauf deutlich geringer ist und respektiv 12% und 3% nach 2 bis 4 und 4 bis 6 Jahren beträgt (83). Das Überleben ist dabei massiv reduziert und liegt bei 15-40% nach 9 Jahren (114). Durch den Einsatz unterschiedlicher pharmakologischer Therapien konnte der natürliche Verlauf sowie das Überleben

Diskussion

verbessert werden (1, 14, 21, 22, 25, 36, 37, 38, 41, 54, 56, 65, 95, 102). Dadurch ließ sich das Überleben der SSc-Patienten in den letzten Jahrzehnten deutlich steigern (1, 65, 120, 122, 123). Bei der Lungenfibrose liegt es nach 10 Jahren bei 70% (21).

MS gilt als verträglicher und sicherer als MMF (8, 9, 19, 68, 83, 127). In unserer Analyse wurde Mycophenolat gut vertragen. Gastrointestinale Nebenwirkungen traten lediglich bei 4 (7,6%) von 52 Patienten auf. Drei unter MMF und ein einziger Fall unter MS. Eine erfolgreiche Umstellung von MMF auf MS erfolgte bei 2 von 3.

Patienten mit aggressiverem Verlauf wurden mit Cyclophosphamid vor Mycophenolat behandelt. Vom ersteren wird im Gegensatz zum kutanen Effekt eine deutlich positive Wirkung auf die Lungenfunktion bei pulmonaler Beteiligung von unterschiedlichen Autoren berichtet (11, 21, 25, 56, 65). Seine Anwendung bei SSc assoziierten interstitiellen Pulmopathie wird von der EULAR empfohlen (56). Das Überleben sowie die Lungenfunktion von Patienten mit Alveolitis bei der Systemsklerose werden durch Cyclophosphamid deutlich besser, wenn sie mit Patienten ohne Cyclophosphamid-Therapie verglichen (65) werden. Ein klinisch fraglicher aber trotzdem statistisch signifikanter Effekt auf die Lungenfunktion wird von Tashkin et al. (11) beschrieben. Es war keine signifikante Verbesserung in der prospektiven Analyse von Hoyles et al. (21) zu verzeichnen. Das Gleiche erläutern bei konstanter FVC und DLCO Nannini et al. (25).

Insgesamt erhofft man sich eine Stabilisierung des durch Cyclophosphamid erreichten Niveaus der pulmonalen Manifestation durch MMF oder MS. Dies wird wie bei uns auch in der kürzlich publizierte Metaanalyse von Tzouvelekis et al. bestätigt (83). Dagegen verläuft die SSc-ILD ohne Therapie aggressiver und geht mit einer erhöhten Mortalität einher (1, 11, 36, 120, 121, 123). Letztere beträgt bei schwerer SSc-ILD mit FVC kleiner 50% des Soll 42% innerhalb 10 Jahren (11). Insgesamt tritt die Pulmopathie bei 45-55% dieser Kohorte während der ersten drei Jahre auf, und zwar heftig und mit nachfolgender massiver Verminderung der Lungendehnbarkeit mit restriktiver Ventilationsstörung (114). Durch die medikamentöse Therapie wird als Ausdruck der kontrollierten Krankheitsaktivität, eine Stabilisierung bis hin zur Verbesserung der Lungenfunktion erreicht (11, 25, 56, 65, 83).

Diskussion

	Nihtyanova et al. (53), 2007	Gerbino et al. (6), 2008	Koutroumpas et al. (7), 2010	Le et al. (64), 2011	Simeón- Aznar et al. (68), 2011	Tzouvelekis et al. (83), 2012	Evouna et al. (2013)
Patientenzahl	109	13	10	98	14	10	52
FVC (% des solls)							
-Baseline	83	70	79,5	79,4	64	64,71	84,97
-12 M Post	94 (nach 5 Jahren)	74,3	87,1	80,7	64	69,44	87,7
DLCO(% des solls)							
-Baseline	K.A.	51	80,67	77,4	40	51,41	76,26
-12 M Post	K.A.	52,5	87,67	79,2	37	49,38	76,59
mRSS							
-Baseline	26	K.A.	17,25	24,4	K.A.	K.A.	9,8
-12 M Post	11 (nach 5 Jahren)	K.A.	17,7	17,5	K.A.	K.A.	8,0

Tab. 7: Vergleich der Ergebnisse mehrerer Studien miteinander. FVC und DLCO in %Soll. Angabe im Durchschnitt (außer Nihtyanova et al. Median).

Diskussion

Beachtenswert ist, dass sich beim Betrachten des gesamten Verlaufs beider Kohorten bezüglich der drei Parameter (mRSS, FVC und DLCO) ergebende Phänomene. Nach 6 und zwölf Monaten Therapie ist die Wirksamkeit (stabilisiert und verbessert) der Therapie auf die Haut und die Lunge in der Patientenkohorte mit Mycophenolat allein deutlich größer als in der mit Cyclophosphamid gefolgt von Mycophenolat. Ab einer Therapiedauer von zwei Jahren ändert sich dies zu Gunsten des Cyclophosphamid-Mycophenolat Kollektivs. In der Literatur konnte bis jetzt im Gegensatz zum Therapieprotokoll mit MMF allein, ein Versagen des ersten Protokolls bezüglich der Hautmanifestation beschrieben werden (4). Analysen mit diesem Szenario bei Lungenbeteiligung fehlen. Rückschlüsse diesbezüglich können dementsprechend nicht gezogen werden. Jedoch ist wie oben schon erwähnt, dadurch dass zunehmend Patienten mit Therapieversagen und damit Progress der Grunderkrankung im Verlauf der Nachbeobachtung aus selbiger herausfallen, die Bedeutung dieser Beobachtung schlecht einzuschätzen.

Das Auftreten eines Mammakarzinoms bei einer Patientin ist als natürliche Inzidenz zu werten. Ob ein Zusammenhang mit der stattgehabten CYC-Therapie besteht oder ob das Malignom sekundär zu der Grunderkrankung entstanden ist, ist unklar. Bekannt ist, dass das Risiko Malignome zu entwickeln sowohl für Cyclophosphamid als auch für die systemische Sklerose im Vergleich zu Gesunden erhöht ist (69, 70, 71, 72). Das Assoziationsrisiko für SSc liegt zwischen 3,6 und 10,7% (71). Das Mamma-CA ist nach dem Lungen-CA die zweithäufigste Neoplasie bei SSc (70, 71). Diskrepante Ergebnisse bezüglich Risikofaktoren lassen sich in der Literatur finden. Die Analyse von Olesen et al. an 2040 Patienten ergab eine hohe Assoziation der häufigsten Neoplasien mit Alkohol und dem Rauchen. Im Gegensatz dazu waren alle Patienten, die ein Lungenkarzinom bei SSc entwickelt haben, in der Studie von Kanq et al. Nicht-Raucher (72). Beide Autoren attribuierten Männern ein höheres Risiko sekundär Malignome zu entwickeln. Andere Arbeiten geben das weibliche Geschlecht, die diffuse kutane Form und ein jüngeres Alter als Risikofaktoren an (71). Bei unserer Patientin manifestierte sich die Grunderkrankung (SSc) erstmalig mit 26 Jahren, die Diagnosestellung des

Zusammenfassung

Mamma-CAs erfolgte mit 35. Sie litt an der limitierten kutanen Form, ANA waren nicht nachweisbar.

Diese Arbeit hat einige Einschränkungen. Um eine adäquate Aussage bezüglich der Effektivität der Therapie machen zu können, wäre eine randomisierte und kontrollierte Studie notwendig. Aufgrund des retrospektiven Charakters dieser Arbeit hat das Fehlen bestimmter Werte zur stetigen Reduktion der Patientenzahl im Verlauf geführt. Unsere Anzahl an Patienten liegt zwischen der mehrerer ähnlicher Analysen (6, 7, 8, 19, 20, 66). Die Aussagekraft unsere Analyse wird dementsprechend nicht vermindert.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurden 52 Patienten mit anhand der ARA-Kriterien diagnostizierter progressiv-systemischer Sklerose (diffuse oder limitierte kutane Form) bezüglich der Effektivität und Verträglichkeit von Mycophenolat (Mycophenolatmofetil oder Mycophenolatnatrium) untersucht. Zwei Therapieansätze wurden verwendet: Cyclophosphamid als Induktions- gefolgt von Mycophenolat als Erhaltungstherapie und Mycophenolat allein als Basistherapie. Als Verlaufsparemeter zur Überprüfung der Wirksamkeit wurden der modifizierte Rodnan skin score (mRSS), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die Diffusionskapazität der Lunge für Kohlenmonoxid auf das Alveolarvolumen bezogen (DLCO/VA) verwendet.

79% der Untersuchten waren Frauen. Das Durchschnittsalter betrug 48,4 (Gruppe1 60 vs 53 für Gruppe 2) Jahre und die mittlere Dauer von der Erstmanifestation bis zum Therapiebeginn mit Mycophenolat lag bei 6,9 (Gruppe1 5,4 vs 8,7 in Gruppe2) Jahren. Entsprechend der Heterogenität der Erkrankung hatten 92% eine Lungenbeteiligung, 38% gastrointestinale Beschwerden, 13,8% muskuläre, 13,5% kardiale und 1,9% renale Manifestationen. Demzufolge wurden 50% unseres Kollektivs mit unterschiedlichen Immunsuppressiva, -modulatoren oder antiinflammatorischen Substanzen vorthapiert, von denen Cyclophosphamid (n=26), Kortikosteroide (n=16), Methotrexat (n=5) und Azathioprin (n=3) die am häufigsten eingesetzten Präparate waren. Mycophenolat selbst

Zusammenfassung

wurde im Durchschnitt 40 Monate lang eingenommen. Die mittlere Nachbeobachtung betrug 50,2 (+/-36,7) Monate.

Sowohl der mRSS als auch die Lungenfunktion zeigten in beiden Kohorten als auch im gesamten Kollektiv einen guten Verlauf. Zu allen Messzeitpunkten fand sich bei der Mehrheit der Patienten ein stabiler oder gebesserter Zustand bezüglich der Haut und der Lungenfunktion. In der Tat, eine signifikante Besserung des mRSS über die Zeit konnte erreicht werden während die Lungenfunktion insgesamt konstant gehalten werden konnte. Nach 24 Monaten verbesserte sich der mRSS signifikant um 35% ($p=0,0005$, $n=32$), die FVC erhöhte sich um 2% ($p=0,5$, $n=25$) und die DLCO sank um -0,5% ($p=0,855$, $n=26$). Dies wäre, verglichen mit historischen Daten unbehandelter Patienten, in dieser Form nicht zu erwarten gewesen, obwohl einzelne Fälle der spontanen Remission und Besserung des Hautzustandes beschrieben sind. Diese stellen aber eine Rarität dar und können als Ausnahmen betrachtet werden. Den historischen Daten nach verschlechtern sich im Verlauf von 3 Jahren die Haut bei 70% und die Lungenfunktion bei 45-55% der Patienten. Durch die pharmakologische Therapie ließ sich das Überleben in den letzten zwei Dekaden um mehr als 20% erhöhen, nämlich von weniger als 50% auf etwa 70% 10 Jahresüberleben nach Erstdiagnose. Entsprechend dem vorhandenen Benefit sowie mit der Gewissheit, dass schwere Organbeteiligungen am häufigsten in den ersten drei Jahren der Erkrankung auftreten und dass Patienten mit früher Krankheitsmanifestation eine höhere Frequenz an Organbeteiligung aufweisen, werden frühe Risikostratifizierung, objektives Monitoring sowie zeitnahe Evidenzbasierte therapeutische Maßnahmen empfohlen, damit der natürliche Verlauf der Erkrankung unterbrochen, Exazerbationen vermieden und das Überleben der Patienten verbessert werden können.

Mycophenolat wurde insgesamt sehr gut vertragen. Nur 4/52 (7,7%) Patienten mussten die Therapie wegen gastrointestinalen Nebenwirkungen abbrechen. Drei (75%) davon waren initial unter Mycophenolatomofetil und einer (25%) unter Mycophenolatsodium. Eine Therapieintensivierung aufgrund von Ineffektivität der damaligen aktuellen Therapie war bei 7/52 (11,5%) notwendig und erfolgte hauptsächlich mit Cyclophosphamid.

Zusammenfassung

Das bei einer unserer Patientinnen im Verlauf aufgetretene Mammakarzinom ist zwar als natürliche Inzidenz anzusehen, könnte aber sowohl sekundär nach stattgehabter CYC-Therapie als auch zur SSc entstanden sein, da beide mit einem erhöhten Risiko für sekundär Malignome einhergehen. Eine klare kausale Zuordnung ist hier nicht möglich.

Unsere Analyse bestätigt somit in jeder Hinsicht die von anderen Autoren beschriebene positive Wirkung von Mycophenolatmofetil und Mycophenolatnatrium sowohl auf die Haut als auch auf die Lungenfunktion bei Patienten mit systemischer Sklerose und damit assoziierter interstitieller Pulmopathie. Beide eignen sich gut als Basistherapie bei milden sowie zur Erhaltung nach Cyclophosphamidinduktion bei aggressiveren Verläufen. Bei Unverträglichkeit von Mycophenolatmofetil kann versucht werden auf Mycophenolatnatrium umzustellen und dadurch eine anhaltende Compliance zu erreichen. Obwohl randomisierte Studien zu MS fehlen, sind aufgrund des bekannten gleichen Wirkmechanismus wie MMF keine diskrepanten Ergebnisse zu erwarten. Nichtsdesto trotz sind weitere prospektive, randomisierte und kontrollierte Studien mit größerer Patientenzahl notwendig.

6. Literaturverzeichnis

1. Tyndall AJ, Bannert Bettina, Vonk Madelon (2010). Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69:1809–1815.
2. Burt RK, Shah SJ, Dill Karin, Thomas Grant, Gheorghiade Mihai, Schroeder James, Craig Robert, Hirano Ikuo, Marshall Karin, Ruderman Eric, Jovanovic Borco, Milanetti Francesca, Jain Sandeep, Boyce Kristin, Morgan Amy, Carr James, Barr Walter (2011). Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 498–506.
3. Pope JE, Ouimet JM, Krizova A (2006). Scleroderma Treatment Differs Between Experts and General Rheumatologists. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 1, February 15, 2006, pp 138–145.
4. Herrick AL, Lunt M, Whibdy N et al. (2010). Observational Study of Treatment Outcome in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2010; 37:116–124.
5. Aktories, Förstermann, Hoffman und Starke (2005). *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 9. Auflage, 2005. ELSEVIER, URBAN & FISCHER. München.
6. Anthony J. Gerbino, Christopher H. Goss and Jerry A. Molitor (2008). Effect of Mycophenolate Mofetil on Pulmonary Function in Scleroderma-Associated Interstitial Lung Disease. *Chest* 2008; 133:455–460.
7. Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, Barouta G, Sakkas LI (2010). Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* (2010) 29:1167–1168.
8. Jeffrey J. Swigris, Amy L. Olson, Aryeh Fischer, David A. Lynch, Gregory P. Cosgrove, Stephen K. Frankel, Richard T. Meehan and Kevin K. Brown (2006). Mycophenolate Mofetil Is Safe, Well Tolerated, and Preserves Lung Function in Patients With Connective Tissue Disease-Related Interstitial Lung Disease. *Chest* 2006; 130:30–36.
9. Ciano G, Burke GW, Gaynor JJ, Roth D, Sageshima J, Kupin W, Tueros L, Hanson L, Rosen A, Ruiz P, and Miller J (2008). Randomized Trial of Mycophenolate Mofetil Versus Enteric-Coated Mycophenolate Sodium in Primary Renal Transplant Recipients Given Tacrolimus and Daclizumab/Thymoglobulin: One Year Follow-Up. *Transplantation • Volume 86, Number 1, July 15, 2008*.
10. Orlandi I, MD, Camiciottoli G, MD, Diciotto S, PhD, Bartolucci M, MD, Cavigli E, MD, Nacci F, MD, Matucci-Cerinic M, MD, Villari N, MD, and Mascali M, MD, PhD (2006). Thin-Section and Low-Dose Volumetric Computed Tomographic Densitometry of the Lung in Systemic Sclerosis. *J Comput Assist Tomogr & Volume 30, Number 5, September/October 2006*.
11. Tashkin DP, MD, Elashoff R, PhD, Clements PJ, MD, MPH, Goldin J, MD, PhD, Roth MD, MD, Furst DE, MD (2006). Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655–66.
12. Morgan C, Knight C, Lunt M, Black CM and Silman AJ (2003). Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62; 146–150.
13. Plastiras SC, Karadimitrakakis SP, Ziakas PD et al. (2006). Scleroderma Lung: Initial Forced Vital Capacity as Predictor of Pulmonary Function Decline. *Arthritis & Rheumatism (Arthritis Care & Research)* Vol. 55, No. 4, August 15, 2006, pp 598–602.
14. Becker MO, Müller-Ladner U, Riemekasten G (2010). Implementation von Leitlinien für eine Therapie der systemischen Sklerose (Sklerodermie). *Z Rheumatol* 2010 · 69:310–317.
15. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, Meoni E, Nacci F, Diciotto S, Barcaroli C, Conforti ML, Pistoleri M, Matucci-Cerinic M and Mascali M (2007). Lung CT Densitometry in Systemic Sclerosis: Correlation With Lung Function, Exercise Testing, and Quality of Life. *Chest* 2007; 131; 672–681.
16. Kissin EY, Merkel PA, and Lafyatis R (2006). Myofibroblasts and Hyalinized Collagen as Markers of Skin Disease in Systemic Sclerosis. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 11, November 2006, pp 3655–3660.
17. Ebert EC, MD (2006). Esophageal Disease in Scleroderma. *J Clin Gastroenterol* Volume 40, Number 9, October 2006.

Literaturverzeichnis

18. Baroni SS, PhD, Santillo M, PhD, Bevilacqua F, MD, Luchetti M, MD, Spadoni T, BSc, Mancini M, BSc, Fraticelli P, MD, Sambo P, MD, Funaro A, PhD, Kazlauskas A, PhD, Avvedimento EV, MD, PhD, and Gabrielli A, MD (2006). Stimulatory Autoantibodies to the PDGF Receptor in Systemic Sclerosis. *N Engl J Med* 354;25.
19. Stratton RJ, Wilson H and Black CM (2001). Pilot Study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolat mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001; 40; 84-88.
20. Derk CT, Grace E, Shenin M, Naik M, Schulz S and Xiong W (2009). A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:1595–1599.
21. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, Roberts C, Desai S, Herrick AL, McHugh NJ, Foley NM, Pearson SB, Emery P, Veale DJ, Denton CP, Wells AU, Black CM, and du Bois RM (2006). A Multicenter, Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Corticosteroids and Intravenous Cyclophosphamide Followed by Oral Azathioprine for the Treatment of Pulmonary Fibrosis in Scleroderma. *ARTHRITIS & RHEUMATISM* Vol. 54, No. 12, December 2006, pp 3962–3970.
22. Wollenhaupt J, Pott H-G (2011). Fortschritte der klinischen Rheumatologie. 18. Workshop Deutscher Rheumatologen in Potsdam 2011.
23. Piper W (2007). Innere Medizin. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2007.
24. Sterry W (2011). Kurzlehrbuch Dermatologie. 2011 Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
25. Nannini C, West CP, Erwin PJ and Matteson EL (2006). Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Research & Therapy* 2008, 10:R124.
26. Karow T, Lang-Roth R (2011). Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Thomas Karow.
27. Siegenthaler W, Blum H (2006). Klinische Pathophysiologie. 2006 Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
28. Renz-Polster H, Krautzig S (2008). Basislehrbuch Innere Medizin. Urban & Fischer. Elsevier GmbH, München.
29. Lorenz J, Nowak D (2008). Pneumologie. 2004, 2009 Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
30. Reiser M, Kuhn FP, Debus J (2011). Radiologie. 2004, 2011 Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
31. Henes JC, Schmalzing M, Vogel W, Riemekasten G, Fend F, Kanz L, et al. (2012). Optimization of autologous stem cell transplantation for systemic sclerosis – A single-center longterm experience in 26 Patients with severe organ manifestations. *J Rheumatol* 2012; 39:269-75.
32. Distler Oliver (2009). Scleroderma – modern aspects of pathogenesis, diagnosis and therapy. 1. Auflage – Bremen: UNI-MED, 2009.
33. Chiffot H, Fautrel B, Sordet C, Chatelus E, Sibilia J (2008). Incidence and prevalence of systemic sclerosis: a systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2008; 37:223-35.
34. Breuckmann F, Nassenstein K, Kreuter A, Altmeyer P, Barkhausen J, Erbel R (2006). Früdetektion kardialer Komorbidität bei systemischer Sklerodermie. *Clin Res Cardiol* 95: Suppl 7 (2006).
35. Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Lainq TJ, Schottenfeld D (2003). Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum*. 2003 Aug; 48(8): 2246-55.
36. Steen VD, Medsger TA (2007). Changes in causes of Death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:940-944.
37. Steen V, Medsger TA Jr (2003). Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003 Feb; 48(2): 516-22.
38. Steen VD (2005). Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Aug; 35 (1):35-42.
39. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black CM, Burns A, Denton CP (2007). Scleroderma renal crisis: Patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*. 2007 Jun. 100 (8); 485-494.
40. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, Guillevin L, Kahan A, Allanore Y (2008). Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-Doppler

Literaturverzeichnis

- echokardiography in routine care: a controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2008 Jun; 58(6): 1803-9.
41. Steen VD, Medsger TA Jr (2000). Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000 Nov; 43(11): 2437-44.
 42. Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M (2005). Einführung in die Radiologie. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
 43. Lüllmann H, Mohr K, Hein L (2010). Pharmakologie und Toxikologie. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart.
 44. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K (2009). Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. 10.Auflage. Elsevier GmbH, München. Urban & Fischer Verlag.
 45. Alamoudi OS, MD, Logan PM, MD, Muller NL, MD et al. (2000). High-Resolution computed tomography and survival in Fibrosis Alveolitis. *Asian cardiovasc Thorac Ann* 2000;8:353-356.
 46. Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U et al. (2006). High Resolution Computed Tomography in Fibrosing Alveolitis Associated with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789-1801.
 47. Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, Herold C, Pölzleitner D, Burqhuber OC, Tscholakoff D (1990). Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990 Sep; 176(3):755-9.
 48. Wells AU (2008). High-resolution computed tomography and scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2008; 47:59-61.
 49. Hofstee HMA, Noordegraaf AV, Voskuyl AE, Dijkmans BAC, Postmus PE, Smulders YM, Serné EH (2009). Naifold capillary density is associated with the presence and severity of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:191-195.
 50. Spencer-Green G, Alter D, Welch G (1997). Test Performance in Systemic Sclerosis: Anti-Centromere and Anti-Scl-70 Antibodies. *Am J Med* 1997; 103:242-248.
 51. Kaldas M, Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, et al. (2009). Sensitivity to change of the modified Rodnan Skin Score in diffuse systemic sclerosis-assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials. *Rheumatology* 2009; 48:1143-1146.
 52. Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, Seibold JR et al (2000). Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: High-Dose versus Low-Dose Penicillamin trial. *Arthritis & Rheumatism* 2000 Nov; 43:2445-54.
 53. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, Denton CP (2007). Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007; 46:442-445.
 54. Morton SJ, Powell RJ (2000). Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 2000; 39:865-869.
 55. Van Laar JM, Farge D, Tyndall A (2008). Stem cell transplantation: a treatment option for severe systemic sclerosis? *Ann Rheum Dis* 2008; 67: iii35-38.
 56. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Schwiesko S et al. (2009). EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-628.
 57. Clements PJ, Seibold JR, Furst DE et al. (2004). High-dose versus low-dose d-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial: lessons learned. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2004; 33:249-263.
 58. Van Den Hoogen FHJ, Boerbooms AMT, Swaak AJG et al. (1996). Comparaison of Methotrexate with Placebo in the treatment of Systemic Sclerosis: A 24 weeks Randomized Double-blind Trial, followed by a 24 weeks observational Trial. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35:364-372.
 59. Khimdas S, Harding S, Bonner A, Zummer B et al. (2011). Associations With Digital Ulcers in a Large Cohort of Systemic Sclerosis: Result From the Canadian Scleroderma Research Group Registry. *Arthritis Care & Research* 2011 Jan; 63:142-149.
 60. Thompson AE, Pope JE (2005). Calcium channel blockers for primary Raynaud's Phenomenon: a meta-analysis. *Rheumatology* 2005; 44:145-150.
 61. Badesch DB, Abman SH, Simonneau G et al. (2007). Medical therapy for Pulmonary Arterial Hypertension. *CHEST* 2007; 131:1917-1928.
 62. McLaughlin VV, Sitbon O, Badesch DB, Barst RJ et al. (2005). Survival with first-line bosentan in patients with primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2005; 25:244-249.

Literaturverzeichnis

63. Amjadi S, Maranian P, Furst DE, Clement PJ (2009). Course of the modified Rodnan skin thickness score in systemic sclerosis clinical trials: analysis of three large multicenter, double-blind, randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2009 Aug; 60(8):2490-8.
64. Le EN, Wigley FM, Shah AA, Boin F, Hummers LK (2011). Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:1104-1107.
65. White B, Moore WC, Wigley FM et al. (2000). Cyclophosphamid is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann intern med* 2000; 132:947-954.
66. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, Jimenez SA (2012). A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *The Journal of Rheumatology* 2012; 39:6.
67. Van Praet JT, Van Steendam K, Smith V et al. (2011). Specific antinuclear antibodies in systemic sclerosis patients with and without skin involvement: an extended methodological approach. *Rheumatology* 2011; 50:1302-1309.
68. Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V et al. (2011). Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30:1393-1398.
69. William BM, Harbet T et al. (2011). Small lymphocytic lymphoma in a patient with CREST syndrome. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2011; 4(3):132-5.
70. Olesen AB, Svaerke C et al. (2010). Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2010; 163(4):800-6.
71. Wooten M (2008). Systemic sclerosis and malignancy: a review of the literature. *South Med J* 2008; 101(1):52-62.
72. Kanq KY, Yim HW et al. (2009). Incidence of cancer among patients with systemic sclerosis in Korea: results from a single centre. *Scand J Rheumatol* 2009; 38(4):299-303.
73. Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. (2007). Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:754-763.
74. Klippel JH, Stone JH, Crofford LJ, White P (2007). *Primer on the Rheumatic Diseases*. Springer.
75. Schanz S, Henes J, Ulmer A, Kötter I, Fierlbeck G et al. (2012). Magnetic resonance imaging findings in patients with systemic scleroderma and musculoskeletal symptoms. *Eur Radiol*. 2012 jul 29.
76. Zufferey P, Depairon M, Chamot AM, Monti M (1992). Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and Scleroderma-Pattern abnormalities: A six years follow up study. *Clinical Rheumatology* 1992; 11:536-541.
77. Carpentier PH, Maricq HR (1991). Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Clin Dis*. 1991; 75-89.
78. Maricq HR, Leroy EC, D'Angelo WA, Medsger TA et al. (1980). Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis and Rheumatism*. 1980 ;23.
79. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A (1998). Mortality and causes of death in a Swedish series of systemic sclerosis patients. *Ann Rheum Dis*. 1998; 57(11):682-686.
80. Martinez FJ, Mc Cune WJ (2006). Cyclophosphamide for scleroderma lung disease. *NEJM*. 2006; 354:25.
81. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC et al. (1995). Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20 year Follow up Study. *Arthritis Rheum*. 1995; 38(8):1120-1127.
82. Allison AC, Eugui EM (2000). Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action. *Immunopharmacology*. 2000; 47:85-118.
83. Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E et al. (2012). Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta analysis. *Pulm Med*. 2012;
84. Luggen M, Belhorn L, Evans T, Fitzgerald O, Spencer-Green G (1995). The evolution of Raynaud's phenomenon: a long term prospective study. *J Rheumatol*. 1995; 22:2226-32.
85. Czirjak L, Kiss CG, Lovei C, Sütö G, Varjú C et al. (2005). Survey of Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis based on a representative study of 10,000 south-Transdanubian Hungarian inhabitants. *Clin Exp Rheumatol*. 2005; 23:801-808.

Literaturverzeichnis

86. Subcommittee for scleroderma criteria of American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee (1980). Preliminary Criteria for the Classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980; 30:581-90.
87. Tashkin DP, Elashoff R, Clement PJ et al. (2007). Effect of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 176:1026-34.
88. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr (1990). Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990; 113:352-7.
89. Sallam H, Mc Nearney TA, Chen JD (2006). Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 23:691-712.
90. Trostle DC, Benetti CD, Steen VD et al. (1988). Renal vascular Histology and morphometry in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism.* 1988; 31:393-400.
91. Van Praet JT, Smith V, Haspelslagh M, Degryse N et al. (2011). Histopathological cutaneous alterations in systemic sclerosis: a clinicopathological study. *Arthritis Research & Therapy.* 2011; 13.
92. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, Harrison NK et al. (1992). High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax.* 1992; 47:738-742.
93. Moore SC, Desantis ER (2008). Treatment complications associated with systemic sclerosis. *Am J Health Syst Pharm.* 2008; 65:315-321.
94. Shanmugan VK, Steen VD (2010). Renal Manifestation in Scleroderma: Evidence for Subclinical Renal Disease as a Marker of Vasculopathy. *International Journal of Rheumatology.* 2010.
95. Shanmugan VK, Steen VD (2012). Renal Disease in scleroderma: an update on evaluation, risk stratification, pathogenesis and management. *Curr Opin Rheumatol.* 2012.
96. Ringel RA, Brick JE, Brick JF, Gutmann L, Riggs JE (1990). Muscle involvement in the scleroderma syndromes. *Arch Int Med.* 1990; 150(12):2550-2552.
97. Ranque B, Authier FJ, Berezne A, Guillemin L, Mouthon L (2007). Systemic sclerosis-associated Myopathy. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108:268-282.
98. Rojana-Udomsart A, Fabian V, Hollingsworth PN, Walters SE et al. (2010). Paraspinal and scapular myopathy associated with scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2010; 11(4):213-222.
99. Sommerlad M, Bull R, Gorman C (2011). Morphea with Myositis: A rare Association. *Case Report Rheumatol.* 2011.
100. Melani L, Cardinali C, Giomi B, Schincaglia E, Caproni M, Fabbri P (2005). Case study: periodic follow-up is necessary in morphea profunda to identify systemic evolution. *Skinmed.* 2005; 4(3):188-190.
101. Szekanecz E, Szamosi S, Horváth Á, Németh Á et al. (2012). Malignancies associated with systemic sclerosis. *Autoimmunity Reviews.* 2012.
102. Pérez Campos D, Estévez Del Toro M et al. (2012). Are High Doses of Prednisone Necessary for Treatment of Intertitial Lung Disease in Systemic Sclerosis ? *Reumatol Clin.* 2012; 8(2):58-62.
103. Meune C, Allanore Y et al. (2004). High prevalence of right ventricular systolic dysfunction in early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2004; 31:1941-1945.
104. Vignaux O, Allanore Y, Meune C et al. (2005). Evaluation of Nifedipine efficacy on myocardial perfusion and contractility using magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1268-1273.
105. Volpinari S, Bighi S, Ravenna F, Prandini N et al. (2011). Bronchoalveolar lavage in systemic sclerosis with lung involvement : role and correlations with functional, radiological and scintigraphic parameters. *Rheumatol Int.* 2011; 31(9):1183-1188.
106. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, Silver RM (2010). Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum.* 2010; 40(1):73-88.
107. Goh NS, Veeraraghava S, Desai SR et al. (2007). Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum.* 2007; 56:2005-12.

Danksagung

- 108.Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, Witt C et al. (2009). Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther.* 2009; 11(4);R111.
- 109.Thonhofer R, Siegel C, Trummer M, Graninger W (2012). Early endoscopy in systemic sclerosis without gastrointestinal symptoms. *Rheumatol Int.* 2012; 32(1):165-8.
- 110.Marie I (2006). Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med.* 2006; 35:1952-65.
- 111.Ioannidis JP, Vlachoyiannopoulos PG, Aidich AB et al. (2005). Mortality in systemic sclerosis: An international meta-analysis of individual patient data. *AM J Med.* 2005; 118(1);2-10.
- 112.Karassa FB, Ioannidis JP (2008). Mortality in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2008; 26:85-93.
- 113.Meyer O (2006). Prognostic markers for systemic sclerosis. *Joint Bone Spine.* 2006; 73(5):490-494.
- 114.Steen VD, Medsger TA (2000). Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2000; 43(11):2437-44.
- 115.Schmeiser T, Pons-Kühnemann J, Özden F et al. (2012). Arthritis in patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med.* 2012; 23(1)e25-9.
- 116.Clements PJ, Allanore Y, Khanna D et al. (2012). Arthritis in systemic sclerosis: systematic review of the literature and suggestions for the performance of future clinical trials in systemic sclerosis arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 2012; 41(6)801-14.
- 117.Avouac J, Clements PJ, Khanna D (2012). Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51(8):1347-56.
- 118.Shima Y, Kuwahara Y, Murota H et al. (2010). The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford).* 2010; 49(12):2408-12.
- 119.Bosello S, De Santi M, Lama G et al. (2010). B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis : safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther.* 2010; 12(2):R54.
- 120.Steen VD, Medsger TA. (1990). Epidemiology and natural history of systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am.* 1990; 16(1):1-10.
- 121.Medsger TA (2003). Natural history of systemic sclerosis and the assessment of disease activity, severity, functional status, and psychologic well-being. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(2):255-73.
- 122.Medsger TA (1994). Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol.* 1994; 12(2):207-16.
- 123.Mayes MD (2003). Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29(2):239-54.
- 124.Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP et al. (2001). Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:735-6.
- 125.Bukahri M, Hollis S, Moore T et al. (2000). Quantitation of microcirculatory abnormalities in patients with primary Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis by video capillaroscopy. *Rheumatology.* 2000; 39:506-12.
- 126.Cutolo M, Matucci Cerinic M (2007). Nailfold capillaroscopy and classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25:663-665.
- 127.Henes JC, Horger M, Amberger C, Schmalzing M et al. (2013). Enteric-coated mycophenolate sodium for progressive systemic sclerosis – a prospective open-label study with CT Histography for monitoring of pulmonary fibrosis. *Clin Rheumatol.* 2013.

7. Danksagung

Danksagung

Herzlicher Dank dir meinem Gott für das Leben, die Gnade in Jesus Christus mein Herr, die Flexibilität und die Kraft, die Bewahrung, das Durchtragen jeden Tag und für alles, was du für mich tust, was meine Augen sehen und auch das, was sie nicht sehen und nicht sehen können bzw. wollen. Dir sei Dank und Ehre in Ewigkeit! Amen!

Ebenso dankbar bin ich den vielen Menschen, die mir in jeder Art und Weise geholfen und unterstützt haben. Besonders:

Dr. med. Joerg Henes für die Zeit, die Erklärungen, die Motivation, die Geduld und vor allem die gute Betreuung. Danke für die anstehende und künftige Projekte und Zusammenarbeit. Möge Gott sie reichlich segnen, dass unsere Nächsten dadurch geholfen werden, ja wahrlich! Dankbar bin ich dir. Gott segne dich!

Prof. Dr. med. Ina Koetter für das Vertrauen, die Vergabe dieses Thema und das Management. Danke für Ihre Hilfsbereitschaft, für die Chance, die sie mir gaben und für die Türen, die mir dadurch geöffnet worden sind. Gott segne Sie!

Frau Guéron für die wertvolle Zeit, welche Sie investiert haben in meine Arbeit und die Hilfe bei der Statistik und die Geduld. Gottes Segen!

Frau Naumann für das entwickelte Konzept und die tolle Beratung.

Gabun für die Liebe, die du mir schenkst, das Stipendium.

PD Dr. med. Dr. rer. nat. Martin Mueller für die Zusage, das Einspielen in den ärztlichen Beruf, die Tätigkeiten, die Erläuterungen und Erklärungen, das Beantworten meiner Fragen, für das Vertrauen, die Dienste, die geöffnete Türe, für die Freundschaft. Wahrlich bin ich Gott und dir dafür dankbar.

Raul Daiman für die Tabelle, die investierte Zeit und die Vorschläge.

Lisa Braitmaier von der Lungenfunktion für die wertvollen Dokumente.

Katharina Friedl, Christiane Jäntschi, Ndombi Marlyne für die vorbereiteten Speisen und die damit verbundene Stärkung nach anstrengenden Tagen.

Die Freie Christliche Gemeinde Tübingen für die Gemeinschaft, das da Sein, die Lehre und die Liebe im Herrn. Danke für den Kreis, der sich niemals schließt.

Bissala Berthe meine liebevolle Mutter, für das Leben, die Liebe, die Unterstützung, die Ratschläge: dafür, dass es dich gibt und dass ich dein Sohn sein darf. Merci Berbiss!

Ihr Geschwister aus Gabun für die Gemeinschaft und die Unterstützung.

Legnongo Gildas für die Ratschläge im Leben, das Zuhören, für das Helfen.

Danksagung

Cornelia Conzelmann, Yannick Doucka und Dilan emil Doucka Leka für die Gemeinschaft.

David und Nelly Rühle für die Gemeinschaft im Herrn.

Jens Boehnke für die Gemeinschaft am Sonntag mit den Geschwistern aus der Slowakei: Norbert, Sultan, Marek, Peter, Julius, Ladislav.

Die Rheuma-Ambulanz: Ärzte und Schwestern.

Dr.med. Marc Schmalzing für das Interview, die Bücher und die gute Laune. Danke dir du „Schmalzinger“.

Dr. med. Florian Haas („Bonjour Monsieur, comment allez-vous?“) für das aktive Zuhören, die Fürsorge, INDIRA. Viel Erfolg bei der Niederlassung!

Dr. med Gunter Zeh für die tolle Idee und damit den große Beitrag in der Entwicklung des Konzeptes und der Vorbereitung für die statistische Beratung. Auch dir wünsche ich viel Erfolg bei der Niederlassung!

Dr. med. Florian Riewerts für die Hilfsbereitschaft.

Dr. med. Theo Xenitidis für die Zuwendung, die Einladung zur Fortbildung.

Gaby Reichert und Fiori Zeragaber für die Hilfsbereitschaft, Freundschaft und die gute Laune.

Herbert Böhnke (Herbinator) und Familie für die schöne liebevolle Gemeinschaft, die schöne Lieder, das Kliniksingens und den Sporttag.

Familie Homes für die liebevolle Gemeinschaft: Ruth (Ruthima, Frau Homes), Gernot und Kati, Simon, Philip, Paul.

Familie Schäfer ebenso für die liebevolle Gemeinschaft: Maria, Christian, Laura, Hana Montana, Lysa (danke für die Aktion!).

Rahel Herter und Magdalena Buschmann für das Vertrauen in mir und die wahre Freundschaft.

Stephan und Anke Eißler für die wahre Freundschaft, das Vertrauen in schweren Zeiten.

Sela Yavuz („C'est la vie“) für die ermutigende Worte und die gute Laune.

Prof. Dr. med. Hans-Georg Kopp für die Demut, die Zuwendung, die Zeit, die Famulatur und die Zusage bezüglich der Arbeitsgruppe, sowie die anstehende und künftige Projekte. Möge Gott sie segnen, dass sie Früchte bringen!

PD Dr. med. Michael Haap für die strukturierte und sorgfältige Arbeit; für die Geduld.

Danksagung

Dr. med. Elko Randrianarisoa für das Vertrauen in der Arbeit, die Zeit und die Hilfsbereitschaft.

Elke Malenke für die Hilfsbereitschaft sowie die relevanten Erklärungen. Danke für die Einarbeitung.

Eric Kendjo und Familie, Fatou und Farick, für die Hilfsbereitschaft.

Dorina Windecker für die Einschulung, die Gespräche und dein Mitwirken.

Stephane Ngeuleu für die prompte Hilfe trotz anstrengender Tage.

Jonas Heitmann für die wertvolle Zeit investiert im Labor.

Prof. Dr. Fierlbeck für die wertvollen Bilder.

Frau Dr. Mezle für die histopathologische Bilder und die Erläuterungen.

Frau Dr. Haen für die prompte Hilfsbereitschaft, die Zusage und die Dokumente.

Das EDV Team des pathologischen Instituts für die Mitarbeit.

Herr Lambrecht für die Hilfe bei der Suche nach passenden klinische Fälle für die Histologie.

Frau Matzke für die tolle Erläuterungen und Erklärungen beim Fotografieren der Präparate.

Frau Marit Osigus für die investierte Zeit in der Suche und Bereitstellung der Präparate.

Carl Duisberg Centren für die gute Betreuung, die Zuwendung und das Verständnis. Besonders dankbar bin ich euch: Frau Myriam Hagmeyer-Bran, Frau Kristin Winnefeld, Frau Maren Goerlach, Frau Katja Noseck und Frau Melanie Cibach.

TSV Hagelloch für das in mich gesetzte Vertrauen, die schönen Spiele.

Allen, die zwar namentlich nicht erwähnt worden sind, jedoch einen Stein gelegt haben.

Dir Vater für deinen Plan und deinen Wille in meinem Leben, deine Barmherzigkeit, deine Gnade, deine Zurechtweisungen, deine Zucht, deine Langmut, deine Treue, deine Gerechtigkeit, deine Güte. Mögest du mich führen und leiten alle Tage meines Lebens und mir das Herz, das dich widerspiegelt schenken, damit ich in Wahrheit, Gehorsam und Geradheit mit dir wandle, in Christus Jesus, meinem Herrn, aus Glaube. Danke, dass du es bist wie du selber sagst: „**ICH BIN DER ICH BIN**“. Dir gebührt die Ehre für dieses und die kommende Werke, die du selber vorbereitet hast, dass ich in ihnen wandle!